

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Flumazenil B. Braun 0,1 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 0,1 mg de flumazénil.

1 ampoule de 5 ml contient 0,5 mg de flumazénil.

1 ampoule de 10 ml contient 1 mg de flumazénil.

Excipient à effet notoire: Sodium 3,7 mg / ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide incolore.

pH 3.9 – 5.0

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Le flumazénil est indiqué chez l'adulte pour inverser tout ou partie des effets sédatifs centraux des benzodiazépines. Il peut donc être utilisé en anesthésie et en soins intensifs dans les cas suivants :

En anesthésie :

- Interruption des effets sédatifs, somnifères (hypnosédatifs) provoqués et/ou prolongés à l'aide de benzodiazépines chez les patients hospitalisés.
- Inversion de la sédation due aux benzodiazépines lors de procédures thérapeutiques ou diagnostiques brèves chez les patients en ambulatoire et les patients hospitalisés

En soins intensifs :

- Dans le cadre spécifique de l'inversion des effets centraux des benzodiazépines, dans le but de rétablir une respiration spontanée.
- Pour le diagnostic et le traitement des intoxications ou surdosages dus aux benzodiazépines.

Population pédiatrique :

Le flumazénil est indiqué pour inverser la sédation consciente induite par les benzodiazépines chez les enfants de plus de 1 an.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Anesthésie

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg en intraveineuse sur une durée de 15 secondes. Si le niveau de conscience nécessaire n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une dose supplémentaire de

0,1 mg peut être injectée et répétée à intervalles de 60 secondes, jusqu'à une dose maximale de 1,0 mg. La dose habituellement requise se situe entre 0.3 et 0.6 mg, mais peut varier en fonction des caractéristiques de chaque patient et des benzodiazépines utilisées.

Soins intensifs

La dose initiale recommandée est de 0,3 mg en intraveineuse. Si le niveau de conscience nécessaire n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une dose supplémentaire de 0,1 mg peut être injectée et répétée à intervalles de 60 secondes, jusqu'à une dose totale de 2 mg ou jusqu'à ce que le patient se réveille. Si la somnolence réapparaît, une seconde injection de flumazénil peut être administrée en bolus. Une perfusion de 0,1 – 0,4 mg/h peut s'avérer nécessaire.

La posologie et la vitesse de perfusion seront ajustées individuellement pour atteindre l'état de conscience souhaité.

Si aucun effet significatif sur la conscience et la respiration n'apparaît après des doses répétées, on peut alors considérer que l'intoxication n'est pas due aux benzodiazépines.

La perfusion sera arrêtée toutes les 6 heures pour vérifier une récurrence de la sédation.

Afin d'éviter les symptômes de sevrage chez les patients traités avec des doses élevées de benzodiazépines sur une longue période, le dosage du flumazénil sera adapté individuellement et l'injection sera administrée lentement (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

En l'absence de données sur l'utilisation du flumazénil chez les personnes âgées, il faut noter que cette population est généralement plus sensible aux effets des médicaments et doit donc être traitée avec la prudence qui s'impose.

Population pédiatrique

Nourrissons, enfants et adolescents (de 1 à 17 ans)

Pour l'inversion de la sédation délibérée induite par les benzodiazépines chez les enfants de plus d'1 an, la dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg), par administration intraveineuse sur une durée de 15 secondes. Si, après une période d'attente de 45 secondes, le niveau de conscience désiré n'est pas obtenu, une seconde injection de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg) peut être administrée. Lorsque cela s'avère nécessaire, on peut pratiquer des injections répétées à intervalles de 60 secondes (jusqu'à un maximum de 4 fois) jusqu'à une dose maximale de 0,05 mg/kg ou de 1 mg, selon ce qui représente la dose la plus faible. La posologie sera ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement. Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité du flumazénil à doses répétées chez les enfants en cas de resédation.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 1 an

Les données concernant l'utilisation de flumazénil chez l'enfant de moins de 1 an sont insuffisantes. Par conséquent, le flumazénil devra être administré chez l'enfant de moins de 1 an uniquement si les effets bénéfiques potentiels contrebalancent les risques éventuels.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'élimination du flumazénil peut se trouver ralentie (voir rubriques 4.4 et 5.2) et il est donc recommandé d'ajuster la posologie avec soin. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Le flumazénil doit être administré par voie intraveineuse par un anesthésiste ou un médecin expérimenté.

Le flumazénil est administré en injection ou en perfusion (pour les instructions sur la dilution du produit avant administration, voir rubrique 6.6).

Le flumazénil peut être utilisé en association avec d'autres méthodes de réanimation.

Ce médicament est à usage unique exclusif et doit être inspecté visuellement avant utilisation. Il ne doit être utilisé que si la solution est limpide et pratiquement exempte de particules

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au flumazénil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients recevant des benzodiazépines pour contrôler un élément pouvant mettre en jeu le pronostic vital (la pression intracrânienne ou une crise d'épilepsie grave, par exemple)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le flumazénil inverse spécifiquement les effets des benzodiazépines. Si le patient ne se réveille pas après l'administration de Flumazenil, il faut donc chercher une autre étiologie.
- Lorsque le flumazénil est administré sous anesthésie, en fin d'intervention, il devra l'être uniquement une fois les effets myorelaxants totalement dissipés
- Le flumazénil agissant habituellement moins durablement que les benzodiazépines et un retour de la sédation étant possible, le patient devra rester sous étroite surveillance, de préférence en soins intensifs, jusqu'à disparition totale de tous les effets éventuels du flumazénil.
- Chez les patients à risque élevé, les avantages d'une sédation au moyen des benzodiazépines doivent être soigneusement pesés face aux inconvénients d'un réveil rapide. Chez les patients (par exemple présentant des problèmes cardiaques), il peut être préférable de maintenir un certain niveau de sédation plutôt que d'être complètement réveillés.
- L'injection rapide de flumazénil doit être évitée. Chez les patients sous de fortes doses de benzodiazépines et/ou sous traitement chronique prenant fin au cours de la semaine précédant l'administration de flumazénil, l'injection rapide de doses égales ou supérieures à 1 mg a provoqué des symptômes de sevrage, incluant palpitations, agitation, anxiété, instabilité émotionnelle, ainsi que confusion légère et troubles sensoriels.
- Le dosage du flumazénil devra être scrupuleusement ajusté chez les patients souffrant d'anxiété pré-opératoire ou d'antécédents d'anxiété chronique ou épisodique.
- Après une intervention chirurgicale importante, la douleur postopératoire devra être prise en compte. Il peut être préférable de maintenir le patient sous sédation légère.
- Lors du traitement des malades qui ont reçu des doses élevées de benzodiazépines et traités sur une longue période, le bénéfice de l'utilisation de flumazénil doit être soigneusement pesé face au risque éventuel de déclenchement de symptômes de sevrage. Si, malgré un ajustement soigneux des doses, des symptômes de sevrage aux benzodiazépines surviennent, on pourra administrer une faible dose de 5 mg de diazépam ou de 5 mg de midazolam injectable par voie intraveineuse lente.
- L'utilisation de l'antagoniste n'est pas recommandée chez les patients épileptiques qui ont été traités par benzodiazépines pendant une période prolongée. Bien que le flumazénil ait certains effets antiépileptiques intrinsèques, l'effet antagoniste abrupt peut induire des convulsions épileptiques.
- Chez les patients atteints d'une lésion cérébrale grave (et/ou présentant une pression intracrânienne instable) qui reçoivent du flumazénil – pour inverser les effets des benzodiazépines –, il peut se développer une augmentation de la pression intracrânienne.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'élimination du flumazénil peut se trouver ralentie.
- Une prudence particulière doit être observée lors de l'utilisation de flumazénil dans les cas de surdosage polymédicamenteux. Notamment, en cas d'intoxication avec des benzodiazépines et des antidépresseurs cycliques, certains effets toxiques, comme les convulsions et les arythmies cardiaques qui sont provoquées par ces antidépresseurs mais qui apparaissent moins rapidement en cas d'administration concomitante de benzodiazépines, sont exacerbés sous flumazénil.
- L'apparition éventuelle d'une re-sédation, d'une dépression respiratoire ou de tout autre effet résiduel doit être surveillée pendant une durée appropriée chez les patients ayant reçu du flumazénil pour inverser les effets des benzodiazépines. La durée de cette surveillance dépend de la dose et de la durée de l'effet de la benzodiazépine utilisée. Etant donné que les patients

- présentant une insuffisance hépatique sous-jacente peuvent ressentir des effets retardés comme décrit ci-dessus, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la période d'observation.
- Le flumazénil n'est pas recommandé pour le traitement de la dépendance aux benzodiazépines ni pour le traitement de syndromes prolongés d'abstinence des benzodiazépines.
 - Des attaques de panique ont été signalées après utilisation de flumazénil chez des patients avec antécédents de trouble panique.
 - En raison de la fréquence accrue de la tolérance et de la dépendance aux benzodiazépines chez les patients alcooliques et présentant d'autres dépendances médicamenteuses, le flumazénil doit être utilisé avec prudence dans cette population.
 - Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

- En raison du potentiel de re-sédation et de dépression respiratoire, les enfants précédemment soumis à une sédation par midazolam doivent être surveillés pendant au moins 2 heures après l'administration de flumazénil. En cas d'utilisation d'autres benzodiazépines sédatives, le temps de surveillance doit être adapté en fonction de leur durée d'action prévue.
- Aussi longtemps que l'on ne dispose pas de données suffisantes, le flumazénil ne devrait pas être utilisé chez des enfants âgés d'un an ou moins, à moins que les risques pour le patient (en particulier en cas de surdosage accidentel) n'aient été mis en balance avec les avantages du traitement.
- L'utilisation chez les enfants pour d'autres indications qu'une inversion d'une sédation consciente n'est pas recommandée, compte tenu du fait qu'on ne dispose pas d'études contrôlées. Il en va de même pour les enfants âgés de moins d'un an.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le flumazénil bloque les effets des benzodiazépines sur le système nerveux central en entrant en compétition avec elles au niveau de leur récepteur : le flumazénil bloque également l'effet produit au niveau du récepteur des benzodiazépines par des agonistes non benzodiazépiniques tels que la zopiclone, les triazolopyridazines et autres substances. Cependant, le flumazénil ne bloque pas l'effet d'autres médicaments qui n'agissent pas par cette voie. Aucune interaction avec d'autres antidépresseurs du système nerveux central n'a été observée.

La prudence est tout particulièrement de rigueur lorsque le flumazénil est utilisé en cas de surdosage accidentel car la neutralisation de l'effet des benzodiazépines peut être suivie d'effets toxiques dus aux autres médicaments pris également en quantité excessive (antidépresseurs tricycliques en particulier). Aucune modification de la pharmacocinétique du flumazénil n'a été observée lorsqu'il est utilisé en combinaison avec les benzodiazépines telles que midazolam, flunitrazépam et lormetazépam. Inversement, le flumazénil n'affecte pas non plus la pharmacocinétique de ces benzodiazépines.

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du flumazénil chez la femme enceinte sont insuffisantes pour permettre d'évaluer les effets délétères possibles et l'efficacité chez le fœtus. Il faut par conséquent faire preuve de prudence. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de flumazénil pendant la grossesse devra être entreprise uniquement si les effets bénéfiques pour la patiente sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

L'utilisation de flumazénil pendant la grossesse n'est pas contre-indiquée en cas d'urgence.

Allaitement

On ne sait pas si le flumazénil est excrété dans le lait maternel. Pour cette raison, l'allaitement doit être interrompu pendant 24 heures en cas de traitement avec du flumazénil.

L'utilisation de flumazénil pendant l'allaitement n'est pas contre-indiquée en cas d'urgence.

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

Les patients ayant reçu du flumazénil pour inverser les effets sédatifs des benzodiazépines, doivent être avisés de ne pas conduire de véhicule, utiliser des machines ou entreprendre toute autre activité nécessitant des efforts physiques ou mentaux pendant au moins 24 heures, la sédation pouvant réapparaître.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été déclarés. Les effets indésirables se calment en général rapidement sans avoir besoin de recourir à un traitement particulier.

Les catégories de fréquence sont définies à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

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 allergiques, notamment une anaphylaxie, peuvent survenir.

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnie, somnolence.

Peu fréquent : Anxiété*, peur*

Fréquence indéterminée : Symptômes de sevrage (par ex., agitation, anxiété, instabilité émotionnelle, confusion, troubles sensoriels) à la suite d'une injection rapide de doses de 1 mg ou plus chez les patients sous fortes doses et/ou traitement à long terme par benzodiazépines prenant fin dans la semaine précédant l'administration de flumazénil (voir rubrique 4.4) ; crises d'angoisse (chez les patients présentant des antécédents de réactions de panique) ; pleurs anormaux, agitation, réactions agressives.

Affections du système nerveux

Fréquent : Vertiges, maux de tête, agitation*, tremblements, sécheresse buccale, hyperventilation, trouble de l'élocution, paresthésie.

Fréquence indéterminée : Crises, notamment chez les patients souffrant d'épilepsie ou d'insuffisance hépatique sévère, principalement suite à un traitement à long terme par les benzodiazépines ou en cas de surdosage polymédicamenteux (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

Fréquent : Diplopie, strabisme, production de larmes accrue.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Troubles de l'audition.

Affections cardiaques

Peu fréquent : Palpitations*, tachycardie ou bradycardie, extrasystole.

Affections vasculaires

Fréquent : Hypotension, hypotension orthostatique.

Fréquence indéterminée : Hausse passagère de la pression artérielle (au réveil).

En expérimentation animale, les effets produits par des substances n'agissant pas via le récepteur des benzodiazépines (comme les barbituriques, les substances GABA-mimétiques et les agonistes du récepteur de l'adénosine) n'ont pas été bloqués par le flumazénil. Les agonistes non benzodiazépiniques, tels que les cyclopyrrolones (la zopiclone) et les triazolopyridazines, ont été bloqués par le flumazénil.

Les effets hypnotique et sédatif des benzodiazépines sont rapidement neutralisés (1–2 minutes) après administration par voie intraveineuse. L'effet peut réapparaître après plusieurs heures, selon la différence du temps d'élimination entre les agonistes et les antagonistes

Le flumazénil peut potentiellement exercer un faible effet agoniste, anticonvulsivant.

Chez des animaux traités par flumazénil pendant un long laps de temps, le flumazénil a déclenché l'apparition de symptômes de sevrage, incluant des convulsions.

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 témoigne d'une distribution étendue dans le compartiment extra-vasculaire. Pendant la phase de distribution, les concentrations plasmatiques de flumazénil diminuent avec une demi-vie de 4 à 15 minutes. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 0,9 – 1,1 l/kg.

Biotransformation

Le flumazénil est en grande partie métabolisé dans le foie. L'acide carboxylique est le principal métabolite retrouvé dans le plasma (forme libre) et dans l'urine (forme libre et glucuronisée).

Lors de tests pharmacologiques, ce métabolite s'est avéré inactif à la fois en tant qu'agoniste et en tant qu'antagoniste des benzodiazépines.

Élimination

On ne retrouve pratiquement pas de flumazénil inchangé dans l'urine, ce qui renvoie à une dégradation métabolique complète de la substance active dans le corps.

L'élimination du produit radiomarqué est pour l'essentiel terminée au bout de 72 heures, 90–95% de la radioactivité étant retrouvés dans l'urine et 5–10% dans les fèces.

L'élimination est rapide, la demi-vie étant de 40 à 80 minutes.

La clairance plasmatique totale du flumazénil est de 0,8 à 1 l/heure/kg et peut être attribuée presque exclusivement au métabolisme hépatique.

La pharmacocinétique de flumazénil est proportionnelle à la dose dans le schéma de dosage thérapeutique et jusqu'à 100 mg.

La prise de nourriture pendant la perfusion intraveineuse de flumazénil, se traduit par une augmentation de la clairance de 50%, ce qui résulte très probablement de l'irrigation hépatique accrue à la suite des repas.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Personnes âgées

La pharmacocinétique du flumazénil chez les personnes âgées ne diffère pas de celle observée chez les jeunes adultes.

Insuffisants hépatiques

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, la demi-vie d'élimination du flumazénil est prolongée (augmentation de 70 – 210 %) et la clairance totale plus faible (entre 57 et 74 %) que chez les personnes saines

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique du flumazénil ne diffère pas chez les insuffisants rénaux ou chez les patients sous hémodialyse par rapport aux volontaires sains.

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 (variant généralement 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.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une exposition prénatale tardive ainsi qu'une exposition per- et postnatale au flumazénil a induit à la fois des altérations comportementales et une augmentation de la densité des récepteurs des benzodiazépines au niveau de l'hippocampe dans la descendance de rats. L'effet de ces observations n'est pas considéré comme pertinent si le produit est utilisé pendant une très courte période, conformément aux instructions.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique
Acide acétique glacial
Chlorure de sodium
Solution d'hydroxyde de sodium à 4 % (ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne peut pas être mélangé à d'autres sauf ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Stabilité après première ouverture :

Après première ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

Stabilité après dilution :

La durée de stabilité chimique et physique démontrée en cours d'utilisation est de 24 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant usage sont sous la responsabilité de l'utilisateur mais ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf dilution préalable du produit dans un cadre aseptique contrôlé et validé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton de 5 ou 10 ampoules (verre incolore de type I) contenant 5 ml de solution injectable.
Boîtes en carton de 5 ou 10 ampoules (verre incolore de type I) contenant 10 ml de solution injectable.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout reliquat de la solution doit être éliminé.

Lorsque le flumazénil doit être utilisé en perfusion, il doit être dilué avant la perfusion. Le flumazénil ne doit être dilué qu'avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) + glucose à 25 mg/ml (2,5 %). La compatibilité du flumazénil avec les autres solutions injectables n'a pas été démontrée.

Les solutions en perfusions intraveineuse doivent être éliminées après 24 heures.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Allemagne

Adresse postale:
34209 Melsungen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE296222 (ampoule 5 ml)
BE296231 (ampoule 10 ml)

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

Date de première autorisation : 21/12/2006
Date de dernier renouvellement : 03/08/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2021
Date d'approbation : 08/2021