

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Anexate 0,5 mg/5 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de solution injectable contient 0,5 mg de flumazenil.

Excipient à effet notoire : 1 ml de solution injectable contient 3,67 mg sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
La solution est incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anexate est indiqué pour neutraliser les effets sédatifs exercés par les benzodiazépines sur le système nerveux central.

Anexate n'est recommandé, ni pour le traitement d'une dépendance aux benzodiazépines, ni pour le traitement des syndromes d'abstinence prolongée de benzodiazépines.

En anesthésiologie

- Interruption d'une anesthésie générale induite et maintenue par des benzodiazépines chez des patients hospitalisés.
- Interruption d'une sédation induite par les benzodiazépines lors de brèves interventions à but diagnostique ou thérapeutique chez des patients hospitalisés ou traités en ambulatoire. On sera particulièrement attentif, chez les patients ambulatoires, à la réapparition possible de la sédation induite par la benzodiazépine reçue, la durée d'action de celle-ci pouvant être plus longue que celle de l'antagoniste (voir également la rubrique 4.7).
- Neutralisation des réactions paradoxales dues aux benzodiazépines, telles que agitation, angoisse, agressivité.
- Réversion d'une sédation vigile induite par les benzodiazépines chez les enfants de plus de 1 an.

En soins intensifs

- Traitement d'un surdosage - intentionnel ou accidentel - par benzodiazépines, à l'origine d'une intoxication grave avec coma.
- 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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Anexate doit être administré par voie intra-veineuse par un anesthésiste ou par un médecin expérimenté. Anexate peut être administré par perfusion, dilué dans du glucose à 5 % ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. D'autres mesures de réanimation peuvent être prises parallèlement.

En Anesthésiologie :

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg, administrée par voie i.v. en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une deuxième dose (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 habituelle est de 0,3 à 0,6 mg.

En Soins Intensifs :

La dose initiale i.v. recommandée est de 0,3 mg. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, de nouvelles injections d'Anexate peuvent être pratiquées jusqu'à ce que le patient se réveille ou bien jusqu'à concurrence d'une dose totale maximale de 2 mg. En cas de récurrence de la somnolence, la perfusion i.v. de 0,1 à 0,4 mg par heure s'est avérée utile. La vitesse de perfusion doit être réglée individuellement en fonction du degré d'éveil désiré.

Si l'état de conscience du patient et sa fonction respiratoire ne présentent pas une amélioration significative après l'administration répétée de doses d'Anexate, il faut admettre que le tableau clinique n'est pas dû à des benzodiazépines ou à un des excipients de la préparation.

Insuffisance hépatique :

Etant donné que le flumazenil est essentiellement métabolisé dans le foie, il est recommandé de titrer soigneusement la posologie chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique.

Enfants de plus de 1 an :

Pour la réversion d'une sédation vigile induite par les benzodiazépines chez l'enfant de plus de 1 an, la dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg) administrée par voie i.v. en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu après avoir attendu 45 secondes supplémentaires, une nouvelle injection de 0,01 mg/kg peut être administrée (jusqu'à 0,2 mg) et répétée à intervalles de 60 secondes en cas de nécessité (au maximum 4 fois), jusqu'à concurrence d'une dose totale maximale de 0,05 mg/kg ou de 1 mg, selon la dose qui est la plus basse. La dose sera individualisée sur base de la réponse du patient. Il n'existe pas de données concernant la sécurité et l'efficacité d'une administration répétée du flumazenil aux enfants en cas de sédation répétée.

4.3 Contre-indications

Le flumazenil est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une intolérance à la substance active (ou aux benzodiazépines) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Anexate est contre-indiqué chez les patients auxquels une benzodiazépine a été administrée pour contrôler une situation pouvant mettre la vie en danger (par exemple : contrôle de la pression intracrânienne ou état de mal épileptique).

Lors d'intoxications mixtes par benzodiazépines et antidépresseurs tri/tétracycliques, la toxicité des antidépresseurs peut être masquée par les effets protecteurs de la benzodiazépine. En présence de symptômes neurovégétatifs (anticholinergiques), neurologiques (troubles moteurs) ou cardiovasculaires (anomalies de l'ECG telles qu'un allongement de l'espace QRS ou de l'espace QT) résultant d'une intoxication sévère par antidépresseurs tri/tétracycliques, Anexate ne doit pas être utilisé pour neutraliser les effets des benzodiazépines. (Voir rubrique 4.4.)

En général, le flumazenil ne doit pas être utilisé chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments épileptogènes, ou chez les patients présentant des anomalies de l'ECG (allongement de l'espace QRS ou de l'espace QT).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un retard d'élimination est possible chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

L'injection rapide de flumazenil doit être évitée. Chez des patients chez qui une exposition aux benzodiazépines à haute dose et/ou long terme s'était terminée à un quelconque moment au cours des semaines précédant l'administration de flumazenil, l'injection rapide de doses supérieures ou égales à 1 mg a entraîné l'apparition de symptômes de sevrage, incluant des palpitations, une agitation, une anxiété, une labilité émotionnelle, une légère confusion, des troubles sensoriels, des convulsions.

Chez les patients ayant reçu un traitement chronique par des doses élevées de benzodiazépines, les avantages de l'utilisation de flumazenil doivent être évalués soigneusement par rapport au risque de symptômes de sevrage ; si, malgré le soin apporté au choix de la dose, des symptômes de sevrage apparaissent, un traitement par de faibles doses de benzodiazépines, administrées par voie intraveineuse en fonction de la réponse du patient, peut être envisagé en cas de nécessité.

L'effet antagoniste du flumazenil est spécifique aux benzodiazépines ; il est donc inefficace lorsque l'absence de réveil est due à d'autres substances. Si le flumazenil est administré en anesthésiologie à la fin de l'intervention, l'effet des myorelaxants sur les muscles périphériques doit d'abord avoir disparu.

La durée d'action du produit étant généralement plus courte que celle des benzodiazépines, l'état clinique du patient doit être surveillé, de préférence en soins intensifs, jusqu'à l'épuisement prévisible de l'action du flumazenil et pendant une période adaptée à la dose et à la durée d'action des benzodiazépines employées car une réapparition de la sédation, une dépression respiratoire ou d'autres effets résiduels des benzodiazépines sont possibles.

Chez les sujets à haut risque, il convient de mettre en balance les avantages d'une sédation induite par les benzodiazépines avec les inconvénients d'un réveil rapide. Chez les patients (notamment chez le coronarien), il peut être préférable de conserver un certain degré de sédation pendant la période post-opératoire précoce plutôt que de provoquer un réveil complet.

La posologie d'Anexate doit être soigneusement ajustée chez les patients considérés comme anxieux à l'état de base pré-opératoire ou dont les antécédents témoignent d'une anxiété chronique ou passagère. La douleur ressentie à la période post-opératoire doit être prise en considération. A la suite d'une intervention importante, il peut être préférable de maintenir le patient en sédation légère.

En l'absence d'une expérience suffisante, l'utilisation d'Anexate chez l'enfant de moins de 1 ans doit être, pour l'instant, envisagée en tenant compte de la gravité du risque encouru par le patient (notamment en cas de surdosage accidentel) et du bénéfice thérapeutique attendu.

L'emploi de l'antagoniste n'est pas recommandé chez les patients épileptiques qui ont reçu un traitement prolongé par les benzodiazépines. Bien qu'Anexate possède un faible effet anticonvulsivant intrinsèque, la suppression brutale de l'effet protecteur d'un agoniste des benzodiazépines qu'il provoque peut entraîner des convulsions chez les patients épileptiques.

Anexate sera utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, étant donné qu'il peut précipiter des convulsions ou altérer le flux sanguin cérébral chez les patients qui reçoivent des benzodiazépines. Chez les patients souffrant d'une lésion cérébrale sévère (et/ou présentant une pression intracrânienne instable) traités par flumazenil (afin de neutraliser les effets des benzodiazépines), une augmentation de la pression intracrânienne est possible.

Il convient de faire preuve d'une prudence particulière lors de l'utilisation de flumazenil en cas de surdosage de plusieurs médicaments. Notamment, dans le cas d'une intoxication par des benzodiazépines et des antidépresseurs cycliques, certains effets toxiques (comme les convulsions et les arythmies cardiaques) causés par les antidépresseurs mais apparaissant moins facilement lors de l'administration concomitante de benzodiazépines, sont exacerbés par le flumazenil. (Voir rubrique 4.3.)

Les patients ayant reçu le flumazenil pour la réversion des effets des benzodiazépines doivent être maintenus sous surveillance pendant une période adaptée à la dose et à la durée d'action des benzodiazépines employées, car une réapparition de la sédation, une dépression respiratoire ou d'autres effets résiduels des benzodiazépines sont possibles. Étant donné que chez les patients présentant une insuffisance hépatique sous-jacente, les effets comme décrits ci-dessus peuvent se prolonger, une période d'observation prolongée peut être nécessaire.

Le flumazenil n'est pas recommandé pour le traitement de la dépendance aux benzodiazépines, ni pour le traitement des syndromes de sevrage des benzodiazépines.

Anexate contient 0,16 mmol (env. 3,67 mg) de sodium par millilitre. C'est moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose habituelle (0,3-0,6 mg flumazenil), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Des doses de plus de 0,6 mg contiennent plus de 1 mmol de sodium (23 mg). Une dose de 1 mg flumazenil équivaut à environ 1,9% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Le flumazenil bloque les effets exercés sur le système nerveux central par les benzodiazépines en entrant en compétition avec elles au niveau de leurs récepteurs ; le flumazenil bloque également l'effet produit au niveau des récepteurs des benzodiazépines par des agonistes non benzodiazépiniques tels que la zopiclone, les triazolopyridazines et autres. Il n'a pas été observé d'interaction avec d'autres substances exerçant un effet dépresseur sur le système nerveux central. La pharmacocinétique des benzodiazépines reste inchangée en présence de flumazenil. Lors de l'administration simultanée de flumazenil et des benzodiazépines midazolam, flunitrazepam ou lormétazepam, les paramètres pharmacocinétiques du flumazenil n'ont pas été modifiés.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation chez la femme enceinte sont insuffisantes pour permettre d'évaluer les effets nocifs possibles et l'efficacité chez le fœtus. Il convient donc de faire preuve de prudence. C'est pourquoi, le bénéfice du traitement pendant la grossesse devra être mis en balance avec les risques potentiels pour le fœtus. Comme tout autre médicament, Anexate ne sera administré pendant les trois premiers mois de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

À ce jour, les études animales n'ont pas révélé d'effets nocifs. L'efficacité chez le fœtus n'a pas été étudiée chez l'animal.

Allaitement

On ne sait pas si le flumazenil est excrété dans le lait maternel. En cas d'urgence, l'administration parentérale d'Anexate n'est pas contre-indiquée pendant la lactation.

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

Bien que les patients soient éveillés et conscients après l'administration intraveineuse d'Anexate, 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.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables énumérés 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 fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent survenir.

Affections psychiatriques

Peu fréquentes : anxiété, peur : après injection rapide, n'ont généralement pas nécessité de traitement.
Fréquence indéterminée : syndromes de sevrage (par exemple, agitation, anxiété, labilité émotionnelle, confusion, troubles sensoriels), après injection rapide de doses de 1 mg ou plus chez des patients chez qui une exposition aux benzodiazépines à haute dose et/ou long terme s'était terminée à un quelconque moment au cours des semaines précédant l'administration de flumazenil (voir rubrique 4.4) ; crises de panique (chez des patients ayant des antécédents de réactions de panique) ; labilité émotionnelle (pleurs anormaux, dépersonnalisation, euphorie, dépression, dysphorie, paranoïa), agitation, réactions agressives (le profil d'effets indésirables chez les enfants est généralement similaire à celui des adultes. Lorsque le flumazenil 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 : étourdissements (vertiges, ataxie) ; céphalées ; paresthésies (sensations anormales, hypoesthésie) ; convulsions : en particulier chez les patients connus pour souffrir d'épilepsie ou de dysfonctionnement hépatique sévère, principalement après un traitement à long terme par des benzodiazépines ou en cas de surdosage de plusieurs médicaments (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : troubles de la vue (anomalies du champ visuel, diplopie).

Affections cardiaques

Peu fréquentes : palpitations : après injection rapide, n'ont généralement pas nécessité de traitement.

Affections vasculaires

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

Affections gastro-intestinales

Fréquentes : nausées, vomissements : lors d'une utilisation postopératoire, en particulier si des opiacés sont également administrés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : vasodilatation cutanée : sueurs, bouffées congestives, bouffées de chaleur.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : asthénie ; malaise ; frissons : après injection rapide, n'ont généralement pas nécessité de traitement ; douleur au site d'injection ; réaction au site d'injection (thrombophlébite, anomalie cutanée, rash).

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.afmps.be

E-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de plusieurs médicaments, 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 flumazenil.

L'expérience de surdosage aigu chez l'homme est très limitée. Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. Le traitement d'un surdosage consistera en des mesures de support générales incluant le monitoring des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Même aux doses de 100 mg i.v., aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le flumazenil, imidazo-benzodiazépine, est un antagoniste des benzodiazépines : 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 flumazenil ; 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 bloquées. Les effets hypnotique et sédatif des benzodiazépines sont rapidement neutralisés par le flumazenil injecté par voie intraveineuse (30 à 50 secondes) et peuvent réapparaître progressivement en l'espace de quelques heures selon la demi-vie des produits et le rapport existant entre les doses d'agoniste et d'antagoniste administrées. Le flumazenil est bien toléré, même à fortes doses (jusqu'à 100 mg i.v.).

Le flumazenil peut exercer une faible activité agoniste intrinsèque, anti-convulsivante par exemple.

Chez les animaux traités par des fortes doses de benzodiazépines pendant plusieurs semaines, le flumazenil a déclenché l'apparition de symptômes de sevrage.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Base faiblement lipophile, le flumazenil 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 temps moyen de demi-élimination de ce produit est de 50 à 60 minutes. Son volume moyen de distribution, lorsque la concentration plateau est atteinte ($V_{ss} = 0,95$ litre par kg), est proche de celui des benzodiazépines ayant une structure apparentée ; il indique une fixation tissulaire et/ou une répartition tissulaire du produit.

Le flumazenil est éliminé presque entièrement (à 99 %) par voie extrarénale. L'acide carboxylique a été identifié, sous forme libre et sous forme conjuguée, comme étant le principal métabolite dans l'urine humaine.

Lors de tests pharmacologiques, ce principal métabolite s'est avéré inactif, à la fois en tant qu'agoniste et en tant qu'antagoniste des benzodiazépines. La clairance plasmatique totale du flumazenil est en moyenne de 1 litre par minute et elle peut être attribuée essentiellement à la clairance hépatique. Le faible taux de la clairance rénale suggère qu'il y a réabsorption efficace du produit après la filtration glomérulaire.

Lors de l'administration simultanée de flumazenil et des benzodiazépines, midazolam, flunitrazepam ou lormétazepam, les paramètres pharmacocinétiques de base du flumazenil n'ont pas été modifiés.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination du flumazenil est plus longue (1,3 heures en cas d'insuffisance modérée et 2,4 heures en cas d'insuffisance sévère) et la clairance systémique totale plus faible que celle des patients ayant une fonction hépatique normale.

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 les mêmes que chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie réalisées chez l'animal ont prouvé que le flumazenil présente une faible toxicité et qu'il est dépourvu d'activité mutagène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Anexate est fourni en emballage de 1 ampoule en verre incolore contenant 5 ml de solution injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE140226

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

Date de première autorisation : 18/01/1988
Date de dernier renouvellement : 04/12/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE - D'APPROBATION DU TEXTE

11/2020 – 12/2020