

DIRECTIONS FOR USE

B. Braun Melsungen AG – 34209 Melsungen, Germany

Flumazenil B. Braun 0.1 mg/ml solution for injection

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Flumazenil B. Braun 0.1 mg/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 0.1 mg flumazenil.
1 ampoule with 5 ml contains 0.5 mg flumazenil.
1 ampoule with 10 ml contains 1 mg flumazenil.
Excipient with known effect: Sodium 3.7 mg / ml.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection
Concentrate for solution for infusion
Clear colourless solution
pH 3.9 – 5.0

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Flumazenil is indicated in adults for the complete or partial reversal of the central sedative effects of benzodiazepines. It may therefore be used in anaesthesia and in the intensive care in the following situations:

In anaesthesia

- Termination of hypnosedative effects in general anaesthesia induced and/or maintained with benzodiazepines in hospitalized patients.
- Reversal of benzodiazepine sedation in short-term diagnostic and therapeutic procedures in ambulatory patients and hospitalized patients.

In intensive care situations

- For the specific reversal of the central effects of benzodiazepines, in order to restore spontaneous respiration.
- For diagnosis and treatment of intoxications or overdose with only or mainly benzodiazepines.

Paediatric population

Flumazenil is indicated for the reversal of conscious sedation induced with benzodiazepines in children > 1 year of age.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Anaesthesia

The recommended starting dose is 0.2 mg administered intravenously over 15 seconds. If the required level of consciousness is not obtained within 60 seconds, a further dose of 0.1 mg can be injected and repeated at 60-second intervals, up to a maximum dose of 1.0 mg. The usual dose required lies between 0.3 and 0.6 mg, but may deviate depending on the patient's characteristics and the benzodiazepine used.

Intensive Care

The recommended starting dose is 0.3 mg administered intravenously. If the required level of consciousness is not obtained within 60 seconds, a further dose of 0.1 mg can be injected and repeated at 60-second intervals, up to a total dose of 2 mg or until the patient awakes. If drowsiness recurs, a second bolus injection of flumazenil may be administered. An intravenous infusion of 0.1 – 0.4 mg/h may be useful.

The dosage and rate of infusion should be adjusted individually to achieve the desired level of consciousness.

If no clear effect on awareness and respiration is obtained after repeated dosing, it should be considered that the intoxication is not due to benzodiazepines.

Infusion should be discontinued every 6 hours to verify whether re-sedation occurs.

To avoid withdrawal symptoms in patients treated for a long period of time with high doses of benzodiazepines in the intensive care unit, the dosage of flumazenil has to be titrated individually and the injection has to be administered slowly (see section 4.4).

Older People

In the absence of data on the use of flumazenil in elderly patients, it should be noted that this population is generally more sensitive to the effects of medicinal products and should be treated with due caution.

Patients with renal or hepatic impairment

In patients with impaired hepatic function, the elimination of flumazenil may be delayed (see section 4.4 and 5.2) and therefore careful titration of dosage is recommended.

No dosage adjustments are required in patients with renal impairment.

Paediatric population

Infants and toddlers, children and adolescents (from 1 to 17 years)

For the reversal of conscious sedation induced by benzodiazepines in children older than 1 year the recommended starting dose is 0.01 mg/kg (up to 0.2 mg), administered intravenously over a period of 15 seconds. If, after a waiting period of 45 seconds, the required level of consciousness is not obtained a follow-up injection of 0.01 mg/kg (up to 0.2 mg) may be administered and where necessary repeated at 60-second intervals (up to a maximum of 4 times) to a maximum dose of 0.05 mg/kg or 1 mg, depending on which is the lowest dose. The dose should be adjusted to the patient's response. There are no data on safety and efficacy of repeated flumazenil administration in children in case of re-sedation.

Newborn infants, infants and toddlers under the age of 1 year

There are insufficient data on the use of flumazenil in children under 1 year. Therefore flumazenil should only be administered in children under 1 year if the potential benefits to the patient outweigh the possible risk.

Method of administration

Intravenous use

Flumazenil should be administered intravenously by an anaesthetist or experienced physician. Flumazenil may be administered as injection or as infusion (For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6).

Flumazenil may be used concomitantly with other resuscitative measures.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to flumazenil or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Use in patients receiving benzodiazepines for control of a potentially life-threatening condition (e.g. control of intracranial pressure or status epilepticus).

4.4 Special warnings and precautions for use

- Flumazenil specifically reverses the effects of benzodiazepines. Therefore if the patient does not wake up after flumazenil administration, another aetiology should be considered.
- When used in anaesthesiology at the end of surgery, flumazenil should not be given until the effects of peripheral muscle relaxants have been fully reversed.
- As the action of flumazenil is usually shorter than that of benzodiazepines and sedation may possibly recur the patient should remain closely monitored, preferably in the intensive care unit, until the effect of flumazenil has presumably worn off.
- In patients at increased risk the advantages of sedation by means of benzodiazepines should be weighed against the drawbacks of rapid awakening. In patients (e.g. with cardiac problems) maintenance of a certain level of sedation may be preferable to being fully awake.
- Rapid injection of flumazenil should be avoided. In patients with high dose and/or long-term exposure to benzodiazepines ending at any time within the week preceding flumazenil administration, rapid injection of doses equal or higher than 1 mg has led to withdrawal symptoms, including palpitations, agitation, anxiety, emotional lability as well as mild confusion and sensory distortions.
- In patients suffering from pre-operative anxiety or having a history of chronic or episodic anxiety the dosage of flumazenil should be adjusted carefully.
- After major surgery postoperative pain must be taken into account, it may be preferable to keep the patient lightly sedated.
- In patients treated for long periods with high doses of benzodiazepines, the advantages of the use of flumazenil should be weighed against the risk of withdrawal symptoms. If withdrawal symptoms occur despite careful dosing an individually titrated dose of 5 mg diazepam or 5 mg midazolam should be given by slow intravenous injection.
- The use of the antagonist is not recommended in patients with epilepsy, who have been treated with benzodiazepines for a prolonged period of time. Although flumazenil has some intrinsic anti-epileptic effects, the abrupt antagonising effect can cause convulsions in patients with epilepsy.
- In patients with serious brain damage (and/or instable intracranial pressure) receiving flumazenil – to reverse the effects of benzodiazepines – an increased intracranial pressure may develop.
- Elimination may be delayed in patients with hepatic impairment.
- Particular caution is necessary when using flumazenil in cases of mixed-drug overdose. In particular in the case of an intoxication with benzodiazepines and cyclic antidepressants, certain toxic effects such as convulsions and cardiac arrhythmias, which are caused by these antidepressants but which emerge less readily on concomitant administration with benzodiazepines, are exacerbated on administration of flumazenil.
- Patients who have received flumazenil for the reversal of benzodiazepine effects should be monitored for re-sedation, respiratory depression or other residual benzodiazepine effects for an appropriate period based on the dose and duration of effect of the benzodiazepine employed. Because patients with underlying hepatic impairment may experience delayed effects as described above, an extended observation period may be required.
- Flumazenil is not recommended for the treatment of benzodiazepine-dependence or for the treatment of long-term benzodiazepine-abstinence-syndromes.
- Panic attacks have been reported after the use of flumazenil in patients with a history of panic disorder.
- Due to the increased frequency of benzodiazepines tolerance and dependence in patients with alcoholism and other drug dependencies, flumazenil should be used with caution in this population.

Paediatric population

- Because of the potential for re-sedation and respiratory depression children previously sedated with midazolam should be monitored at least 2 hours after flumazenil administration. In case of other sedating benzodiazepines, the monitoring time must be adjusted according to their expected duration.
- Until sufficient data are available flumazenil should not be used in children of 1 year or younger unless the risks for the patient (especially in case of accidental overdose) have been weighed against the advantages of the therapy.
- Use in children for other indications than reversal of conscious sedation is not recommended as no controlled studies are available. The same applies for children below the age of 1 year.

Special warnings/precautions regarding excipients

This medicinal product contains 3.7 mg sodium per ml, equivalent to 0.2 % of the WHO recommended daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Other medicinal products

Zopiclone, triazolopyridazine and others (Non-benzodiazepine agonists acting via the benzodiazepine receptor)

Flumazenil reverses the central effects of benzodiazepines by means of competitive interaction at receptor level: the effects of non-benzodiazepine agonists acting via the benzodiazepine receptor, such as zopiclone, triazolopyridazine and others, are also antagonised by flumazenil. However, flumazenil does not block the effect of medicinal products that do not operate via this route.

Other central nervous system depressants

Interaction with other central nervous system depressants has not been observed

Other psychotropic medicinal products (especially tricyclic antidepressants)

Particular caution is necessary when using flumazenil in cases of accidental overdose since the toxic effects of other psychotropic medicinal products (especially tricyclic antidepressants) taken concurrently may increase with the subsidence of the benzodiazepine effect.

Midazolam, flunitrazepam and lormetazepam

No change in the pharmacokinetics of flumazenil has been observed in combination with the benzodiazepines midazolam, flunitrazepam and lormetazepam.

Flumazenil does not affect the pharmacokinetics of these benzodiazepines.

Other interactions

Interaction with alcohol

There is no pharmacokinetic interaction between ethanol and flumazenil.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are insufficient data on the use of flumazenil in pregnant women for an assessment of possible harmful effects and efficacy in the foetus. Caution is therefore required. Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, flumazenil should only be used during pregnancy if the possible benefit to the patient outweighs the potential risks for the foetus.

Emergency use of flumazenil during pregnancy is not contra-indicated.

Breast-feeding

It is unknown whether flumazenil is excreted in human milk. For this reason, breast-feeding should be discontinued for 24 hours during treatment with flumazenil.

Emergency use of flumazenil during lactation is not contra-indicated.

Fertility

No data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients who have received flumazenil to reverse the effects of benzodiazepine sedation should be warned not to drive, to operate machinery or to engage in other activities demanding physical or mental exertion for at least 24 hours, since the effect of the benzodiazepine may return.

4.8 Undesirable effects

The adverse events listed below have been reported. Adverse events usually subside rapidly without the need for special treatment.

Frequency categories are defined using the following convention:

Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare (<1/10,000),
Not known (cannot be estimated from the available data)

Immune systems disorders

Not known: Allergic reactions, including anaphylaxis, may occur.

Psychiatric disorders

Common: Insomnia, somnolence.

Uncommon: Anxiety*, fear*

Not known: Withdrawal symptoms (e.g., agitation, anxiety, emotional lability, confusion, sensory distortions), following rapid injection of doses of 1 mg or more in patients with high-dose and/or long-term exposure to benzodiazepines ending at any time within the weeks preceding flumazenil administration (see section 4.4); panic attacks (in patients with a history of panic reactions); abnormal crying, agitation, aggressive reactions.

Nervous system disorders

Common: Vertigo, headache, agitation*, tremor, dry mouth, hyperventilation, speech disorder, paraesthesia.

Not known: Seizures, particularly in patients known to suffer from epilepsy or severe hepatic impairment, mainly after long-term treatment with benzodiazepines or in case of mixed-drug overdose (see section 4.4).

Eye disorders

Common: Diplopia, strabismus, lacrimation increased.

Ear and labyrinth disorders

Uncommon: Abnormal hearing.

Cardiac disorders

Uncommon: Palpitations*, tachycardia or bradycardia, extrasystole.

Vascular disorders

Common: Hypotension, orthostatic hypotension,

Not known: Transient increased blood pressure (on awakening).

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea, cough, nasal congestion, chest pain.

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea and vomiting during post-operative use, particularly if opiates have also been used, hiccup.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Sweating

Not known: Flushing

General disorders and administration site conditions

Common: Fatigue, injection site pain.

Uncommon: Shivering

*: after rapid injection, not requiring treatment

Paediatric population

In general the undesirable effect profile in children is similar to that in adults. When using flumazenil for the reversal of conscious sedation abnormal crying, agitation and aggressive reactions have been reported.

Note

Patients should inform their doctor or nurse if they notice any of these reactions or other adverse reactions.

4.9 Overdose

In cases of mixed-drug overdose, particularly with cyclic antidepressants, toxic effects (such as convulsions and cardiac dysrhythmias) may emerge with the reversal of benzodiazepine effects by flumazenil.

There is very limited experience of acute overdose in humans with flumazenil.

There is no specific antidote for overdose with Flumazenil. Treatment should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

Even at dosages of 100 mg i.v., no symptoms of overdose were observed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antidotes.

ATC code: V03A B25

Mechanism of action

Flumazenil, an imidazobenzodiazepine, is a benzodiazepine antagonist which, by competitive interaction, blocks the effects of substances acting via the benzodiazepine-receptor. Neutralisation of paradoxical reactions of benzodiazepines has been reported.

According to experiments in animals, the effects of substances, which are not acting via the benzodiazepine-receptor (like barbiturates, GABA-mimetics and adenosine-receptor agonists), are not blocked by flumazenil. Non-benzodiazepine-agonists, like cyclopyrrolones (zopiclone) and triazolopyridazines, are blocked by flumazenil.

Pharmacodynamic effects

The hypnosedative effects of benzodiazepines are blocked rapidly (within 1-2 minutes) after intravenous administration. Depending on the difference in elimination time between agonist and antagonist, the effect can recur after several hours. Flumazenil causes withdrawal, including convulsions in animals receiving long-term flumazenil treatment. Flumazenil has possibly a slight agonistic, anticonvulsive effect.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of flumazenil is dose-proportional within the therapeutic dose-range and up to 100 mg.

Distribution

Flumazenil is a lipophilic weak base. Flumazenil is bound for approximately 50 % to plasma proteins, from which two thirds are bound to albumin. Flumazenil is extensively distributed over the extra vascular space. During the distribution phase plasma concentration of flumazenil decreases with a half life of 4-15 minutes. The distribution volume under steady-state conditions (Vss) is 0.9 – 1.1 l/kg.

Biotransformation

Flumazenil is mainly eliminated through hepatic metabolism. The carboxylic acid metabolite was shown in plasma (in free form) and in urine (in free and conjugated form) to be the most important metabolite.

In pharmacological tests this metabolite has proved to be inactive as benzodiazepine agonist or antagonist.

Elimination

Almost no unchanged flumazenil is excreted in the urine. This indicates a complete metabolic degradation of the active substance in the body. Radiolabelled medicinal product is completely eliminated within 72 hours, with 90 to 95 % of the radioactivity appearing in the urine and 5 to 10 % in the faeces. Elimination is rapid, as is shown by the short half life of 40 to 80 minutes. The total plasma clearance of flumazenil is 0.8 to 1.0 l/hour/kg and can almost completely be attributed to hepatic metabolism.

The intake of food during the intravenous infusion of flumazenil results in an increase of 50 % of the clearance probably due to postprandial increase in liver perfusion.

Pharmacokinetics in special patient groups

Older people

The pharmacokinetics of flumazenil in elderly is not different from that in young adults.

Patients with impaired hepatic function

In patients with a moderately to severely impaired liver function the half life of flumazenil is increased (increase of 70 – 210 %) and the total clearance is lower (between 57 and 74 %) compared to normal healthy volunteers.

Patients with impaired renal function

Pharmacokinetics of flumazenil is not different in patients with impaired renal function or patients undergoing haemodialysis compared to normal healthy volunteers.

Paediatric population

The half life of flumazenil in children over the age of one is a little shorter and varies more than in adults and amounts to an average of 40 minutes (in general varying from 20 to 75 minutes). The clearance and the distribution volume, corrected for body weight, are the same as in adults.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

Late prenatal as well as per- and postnatal exposure to flumazenil induced both behavioural alterations and an increase of hippocampal benzodiazepine receptor density in the rat offspring. The effect of these findings is not considered relevant if the product is used for a very short time as instructed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium edetate
Glacial acetic acid
Sodium chloride
Sodium hydroxide solution 4 % for pH adjustment
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except for those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

Shelf life after first opening:

After first opening the medicinal product should be used immediately.

Shelf life after dilution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Ampoules of colourless glass Type I (Ph. Eur.), contents 5ml, 10ml

Pack sizes:

5 x 5 ml, 10 x 5 ml
5x 10 ml, 10 x 10 ml

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused solution should be discarded.

This medicinal product is for single use only. It should be inspected visually prior to use and should only be used if the solution is clear and practically free from particles

When flumazenil is to be used for infusion, it must be diluted prior to infusion. Flumazenil should only be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution, glucose 50 mg/ml (5 %) solution or sodium chloride 4.5 mg/ml (0.45 %) + glucose 25 mg/ml (2.5 %) solution Compatibility between flumazenil and other solutions for injection has not been established.

Intravenous infusion solutions should be discarded after 24 hours.

7. DATE OF REVISION OF THE TEXT

01.2025

B. Braun Melsungen AG - 34209 Melsungen, Germany



080412620407/0225



Flumazenil B. Braun 0.1 mg/ml
solution for injection

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

B BRAUN

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen,
Germany | Allemagne



INSTRUCTIONS D'UTILISATION

B. Braun Melsungen AG – 34209 Melsungen, Allemagne

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

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. <p>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.</p>

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution à diluer pour perfusion
Solution limpide et incolore
pH 3,9-5,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le flumazénil est indiqué chez l'adulte pour la neutralisation partielle ou complète des effets sédatifs centraux des benzodiazépines. Il peut donc être utilisé dans le cadre de l'anesthésie et en soins intensifs dans les situations suivantes :

Durant l'anesthésie

- Pour mettre fin aux effets hypnotiques et sédatifs d'une anesthésie générale induite et/ou maintenue par des benzodiazépines chez des patients hospitalisés.
- Pour neutraliser une sédation par benzodiazépine durant des procédures diagnostiques et thérapeutiques à court terme chez des patients ambulatoires ou hospitalisés.

En soins intensifs

- Pour neutraliser spécifiquement les effets centraux des benzodiazépines, de façon à rétablir une respiration spontanée.
- Pour le diagnostic et le traitement des intoxications ou surdosages dus uniquement ou principalement à des benzodiazépines.

Population pédiatrique

Le flumazénil est indiqué pour la neutralisation de la sédation consciente induite par les benzodiazépines chez les enfants âgés de > 1 an.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Anesthésie

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg administrée par voie intraveineuse sur une durée de 15 secondes. Si le niveau de conscience requis n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une dose supplémentaire de 0,1 mg peut être injectée et l'administration peut être renouvelée toutes les 60 secondes, jusqu'à une dose maximale de 1,0 mg. La dose requise se situe habituellement entre 0,3 et 0,6 mg, mais peut varier selon les caractéristiques du patient et la benzodiazépine utilisée.

Soins intensifs

La dose initiale recommandée est de 0,3 mg par voie intraveineuse. Si le niveau de conscience requis n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une dose supplémentaire de 0,1 mg peut être injectée et l'administration peut être renouvelée toutes les 60 secondes, jusqu'à une dose totale de 2 mg ou jusqu'au réveil du patient.

Si la somnolence réapparaît, une seconde injection de flumazénil peut être administrée en bolus. Une perfusion intraveineuse de 0,1 à 0,4 mg/h peut être utile.

La dose et le débit de perfusion doivent être ajustés au cas par cas de façon à obtenir le niveau de conscience souhaité. Si aucun effet clair sur la conscience et la respiration n'est obtenu après des administrations répétées, il devra en être déduit que l'intoxication n'est pas due à des benzodiazépines.

La perfusion devra être suspendue toutes les 6 heures pour vérifier si la sédation réapparaît.

Afin d'éviter les symptômes de sevrage chez les patients traités au long cours avec de fortes doses de benzodiazépines en soins intensifs, la posologie du flumazénil doit être ajustée de façon progressive et individualisée et l'injection doit être administrée lentement (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

L'élimination du flumazénil pouvant être retardée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2), un ajustement progressif et précautionneux de la posologie est recommandé.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

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

Pour la neutralisation de la sédation consciente induite par les benzodiazépines chez les enfants âgés de plus de 1 an, la dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg), administrée par voie intraveineuse sur une durée de 15 secondes. Si, après 45 secondes d'attente, le niveau de conscience requis n'est pas obtenu, une injection supplémentaire de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg) peut être administrée et renouvelée si nécessaire toutes les 60 secondes (jusqu'à 4 fois au maximum) sans dépasser une dose maximale de 0,05 mg/kg ou 1 mg, selon celle des deux doses qui est la plus faible. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse du patient. Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité et l'efficacité des administrations répétées de flumazénil chez l'enfant en cas de réapparition de la sédation.

Nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 1 an

Les données concernant l'utilisation du flumazénil chez les enfants de moins de 1 an sont insuffisantes.

Par conséquent, le flumazénil devra être administré à des enfants de moins de 1 an uniquement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Le flumazénil doit être administré par voie intraveineuse par un anesthésiste ou un médecin expérimenté. Le flumazénil peut être administré en injection ou en perfusion (pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6).

Le flumazénil peut être utilisé en concomitance avec d'autres mesures de réanimation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au flumazénil ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation chez des patients recevant les benzodiazépines pour contrôler une affection engageant le pronostic vital (contrôle de la pression intracrânienne ou état de mal épileptique, par exemple).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le flumazénil neutralise spécifiquement les effets des benzodiazépines. Par conséquent, si le patient ne se réveille pas après l'administration de flumazénil, une autre étiologie doit être envisagée.

- Lorsqu'il est utilisé en anesthésie à la fin d'une intervention chirurgicale, le flumazénil ne doit pas être administré tant que les effets des myorelaxants périphériques n'ont pas été entièrement annulés.

- L'action du flumazénil étant habituellement de plus courte durée que celle des benzodiazépines et la sédation pouvant réapparaître, le patient doit rester sous étroite surveillance, de préférence en soins intensifs, jusqu'à la dissipation présumée des effets du flumazénil.

- Chez les patients à haut risque, les avantages de la sédation au moyen de benzodiazépines doivent être soupesés en regard des inconvénients d'un réveil rapide. Chez ces patients (ceux atteints de problèmes cardiaques, par exemple), le maintien d'un certain niveau de sédation peut être préférable à un réveil complet.

- L'injection rapide du flumazénil doit être évitée. Chez des patients qui avaient été exposés à des benzodiazépines à forte dose et/ou de façon prolongée et dont l'exposition a pris fin à tout moment au cours de la semaine précédant l'administration du flumazénil, l'injection rapide de doses supérieures ou égales à 1 mg a entraîné des symptômes de sevrage, notamment des palpitations, une agitation, une anxiété, une labilité émotionnelle ainsi qu'une légère confusion et des distorsions des perceptions sensorielles.

- Chez les patients souffrant d'anxiété préopératoire ou ayant des antécédents d'anxiété chronique ou épisodique, la posologie du flumazénil doit être ajustée avec précaution.

- Après une chirurgie lourde, la douleur postopératoire doit être prise en considération et il peut être préférable de maintenir le patient légèrement sédaté.

- Chez les patients traités par de fortes doses de benzodiazépines sur de longues durées, les avantages de l'utilisation du flumazénil doivent être soupesés en regard du risque de symptômes de sevrage. Si des symptômes de sevrage surviennent malgré les précautions prises, une dose individualisée de 5 mg de diazépam ou 5 mg de midazolam devra être administrée en injection intraveineuse lente.

- L'utilisation de l'antagoniste n'est pas recommandée chez les patients épileptiques qui ont été traités par des benzodiazépines sur une durée prolongée. Bien que le flumazénil présente certains effets anti-épileptiques intrinsèques, son action antagoniste brutale pourrait provoquer des convulsions chez les patients épileptiques.

- L'administration de flumazénil pour neutraliser les effets des benzodiazépines chez des patients présentant des lésions cérébrales graves (et/ou une pression intracrânienne instable) pourrait entraîner une augmentation de la pression intracrânienne.

- L'élimination du médicament peut être retardée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- Une prudence particulière s'impose lorsque le flumazénil est utilisé en présence d'un surdosage poly-médicamenteux. En particulier, en cas d'intoxication par des benzodiazépines et des antidépresseurs cycliques, certains effets toxiques tels que les convulsions et les arythmies cardiaques, qui sont provoqués par ces antidépresseurs mais apparaissent moins vite lors de l'administration concomitante de benzodiazépines, seront exacerbés par l'administration du flumazénil.

- Chez les patients ayant reçu du flumazénil pour neutraliser les effets d'une benzodiazépine, la réapparition de la sédation, la dépression respiratoire ou les autres effets résiduels de la benzodiazépine devront être surveillés pendant une durée appropriée en fonction de la dose et de la durée d'action de la benzodiazépine utilisée. Les effets pouvant être retardés chez les patients présentant une atteinte hépatique sous-jacente, comme indiqué ci-dessus, il peut être nécessaire dans ce cas de prolonger la période d'observation.

- L'utilisation du flumazénil n'est pas recommandée pour le traitement de la dépendance aux benzodiazépines ni pour le traitement des syndromes de sevrage des benzodiazépines à long terme.

- Des attaques de panique ont été rapportées après l'utilisation de flumazénil chez des patients ayant des antécédents de trouble panique.

- La tolérance et la dépendance aux benzodiazépines étant plus fréquentes chez les patients dépendants à l'alcool ou à d'autres substances, le flumazénil devra être utilisé avec prudence chez cette population.

Population pédiatrique

- En raison du risque de réapparition de la sédation et de dépression respiratoire, les enfants précédemment sédatés à l'aide de midazolam devront être surveillés pendant au moins 2 heures après l'administration du flumazénil. En cas de sédation par d'autres benzodiazépines, la durée de la surveillance doit être ajustée en fonction de la durée attendue de leurs effets.

- Tant que des données suffisantes ne seront pas disponibles, le flumazénil ne devra pas être utilisé chez les enfants âgés de 1 an ou moins, sauf si l'évaluation des risques pour le patient (particulièrement en cas de surdosage accidentel) en regard des avantages du traitement le justifie.

- L'utilisation du médicament n'est pas recommandée chez l'enfant dans des indications autres que la neutralisation de la sédation consciente car aucune étude contrôlée n'est disponible. Ceci s'applique aussi aux enfants âgés de moins de 1 an.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant les excipients

- Ce médicament contient 3,7 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Autres médicaments

Zopiclone, triazolopyridazine et autres (agonistes n'appartenant pas à la classe des benzodiazépines mais agissant via les récepteurs des benzodiazépines)

Le flumazénil neutralise les effets centraux des benzodiazépines par le biais d'une interaction compétitive au niveau du récepteur : les effets des agonistes non-benzodiazépines agissant via les récepteurs des benzodiazépines, tels que la zopiclone, la triazolopyridazine et d'autres, sont également antagonisés par le flumazénil. En revanche, le flumazénil ne bloque pas les effets des médicaments qui n'agissent pas via cette voie.

Autres déprimeurs du système nerveux central

Aucune interaction n'a été observée avec les autres déprimeurs du système nerveux central.

Autres médicaments psychotropes (antidépresseurs tricycliques en particulier)

Une prudence particulière s'impose lorsque le flumazénil est utilisé en cas de surdosage accidentel car les effets toxiques des autres médicaments psychotropes pris en concomitance (en particulier les antidépresseurs tricycliques) pourraient être amplifiés lorsque l'effet de la benzodiazépine se résorbe.

Midazolam, flunitrazépam et lormétazépam

Aucune modification de la pharmacocinétique du flumazénil n'a été observée en association avec les benzodiazépines que sont le midazolam, le flunitrazépam et le lormétazépam.

Le flumazénil n'altère pas non plus la pharmacocinétique de ces benzodiazépines.

Autres interactions

Interaction avec l'alcool

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'utilisation du flumazénil chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour permettre l'évaluation des effets délétères éventuels et de l'efficacité du médicament chez le fœtus. Par conséquent, la prudence s'impose. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, le flumazénil devra être utilisé pendant la grossesse uniquement si les bénéfices escomptés pour la patiente l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

L'utilisation du flumazénil en urgence au cours de la grossesse n'est pas contre-indiquée.

Allaitement

On ne sait pas si le flumazénil est excrété dans le lait maternel. L'allaitement devra donc être interrompu pendant 24 heures en cas de traitement par le flumazénil.

L'utilisation du flumazénil en urgence au cours de l'allaitement n'est pas contre-indiquée.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

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

Les patients ayant reçu du flumazénil pour neutraliser les effets d'une sédation par benzodiazépine doivent être avertis qu'ils ne devront pas conduire de véhicules, utiliser des machines ou entreprendre d'autres activités demandant un effort physique ou mental pendant au moins 24 heures, car l'effet de la benzodiazépine pourrait réapparaître.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés. Habituellement, les effets indésirables se résorbent rapidement, sans nécessiter de traitement particulier.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

Rare (≥ 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 : Réactions allergiques, dont anaphylaxie

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnies, somnolence

Peu fréquent : Anxiété*, peur*

Fréquence indéterminée : Symptômes de sevrage (par exemple, agitation, anxiété, labilité émotionnelle, confusion, distorsions des perceptions sensorielles), après injection rapide de doses de 1 mg ou plus chez des patients exposés à des benzodiazépines à forte dose et/ou de façon prolongée et dont l'exposition a pris fin à tout moment au cours des semaines précédant l'administration du flumazénil (voir rubrique 4.4) ; attaques de panique (chez les patients ayant ant des antécédents de trouble panique) ; pleurs anormaux, agitation, réactions agressives

Affections du système nerveux

Fréquent : Vertige, céphalées, agitation*, tremblement, bouche sèche, hyperventilation, trouble de l'élocution, paresthésie

Fréquence indéterminée : Crises convulsives, en particulier chez les patients présentant une épilepsie connue ou une insuffisance hépatique sévère, principalement après un traitement prolongé par des benzodiazépines ou en cas de surdosage poly-médicamenteux (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires

Fréquent : Diplopie, strabisme, larmoiment accru

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Audition anormale

Affections cardiaques

Peu fréquent : Palpitations*, tachycardie ou bradycardie, extrasystoles

Affections vasculaires

Fréquent : Hypotension, hypotension orthostatique

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, toux, congestion nasale, douleur thoracique

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées et vomissements en cas d'utilisation postopératoire, en particulier si des opiacés ont également été utilisés, hoquet

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Transpiration

Fréquence indéterminée : Bouffées vasomotrices

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Fatigue, douleur au site d'injection

Peu fréquent : Frissons

* après injection rapide ; ne nécessite pas de traitement

Population pédiatrique

En règle générale, le profil des effets indésirables chez les enfants est similaire à celui des adultes. Lors de l'utilisation du flumazénil pour la neutralisation d'une sédation consciente, des pleurs anormaux, une agitation et des réactions agressives ont été rapportés.

Remarque

Les patients doivent informer leur médecin ou leur infirmier/ère s'ils remarquent l'un de ces effets ou d'autres effets indésirables.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage poly-médicamenteux, en particulier avec des antidépresseurs cycliques, des effets toxiques (tels que des convulsions et des dysrythmies cardiaques) peuvent apparaître lorsque les effets de la benzodiazépine sont neutralisés par le flumazénil.

L'expérience en matière de surdosage aigu du flumazénil chez l'êtr humain est très limitée.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage du flumazénil. Le traitement reposera sur des mesures de soutien générales incluant une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Même à des doses de 100 mg en intraveineuse, aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidotes.

Code ATC : V03A B25

Mécanisme d'action

Le flumazénil, une imidazo-benzodiazépine, est un antagoniste des benzodiazépines qui, par interaction compétitive, bloque les effets des substances agissant via les récepteurs des benzodiazépines. Une neutralisation des réactions paradoxales aux benzodiazépines a été rapportée.

D'après les expériences réalisées chez l'animal, les effets des substances qui n'agissent pas via les récepteurs des benzodiazépines (telles que les barbituriques, les GABA-mimétiques et les agonistes des récepteurs de l'adénosine) ne sont pas bloqués par le flumazénil. Les agonistes non-benzodiazépines, tels que les cyclopyrrolones (zopiclone) et les triazolopyridazines, sont bloqués par le flumazénil.

Effets pharmacodynamiques

Les effets hypnotiques et sédatifs des benzodiazépines sont rapidement bloqués (en 1 à 2 minutes) après administration intraveineuse du médicament. Selon l'écart de temps d'élimination entre l'agoniste et l'antagoniste, l'effet peut réapparaître après plusieurs heures. Le flumazénil a provoqué des symptômes de sevrage, notamment des convulsions, chez les animaux ayant reçu un traitement prolongé par le flumazénil. Le flumazénil peut avoir un léger effet agoniste, anti-convulsif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du flumazénil est proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique thérapeutique et jusqu'à 100 mg.

Distribution

Le flumazénil est une base faible lipophile. Le flumazénil se lie à hauteur d'environ 50 % aux protéines plasmatiques, dont deux tiers liés à l'albumine. Le flumazénil est largement distribué dans le compartiment extravasculaire. Durant la phase de distribution, la concentration plasmatique du flumazénil diminue avec une demi-vie de 4 à 15 minutes. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vs) est de 0,9 à 1,1 L/kg.

Biotransformation

Le flumazénil est principalement éliminé via le métabolisme hépatique. L'acide carboxylique retrouvé dans le plasma (sous forme libre) et dans les urines (sous forme libre et conjuguée) a été identifié comme le métabolite le plus important. Lors des tests pharmacologiques, ce métabolite s'est montré inactif en tant qu'agoniste ou antagoniste des benzodiazépines.

Élimination

Le flumazénil n'est pratiquement pas excrété sous forme inchangée dans les urines, ce qui indique une dégradation métabolique complète de la substance active dans l'organisme. Le médicament radiomarqué est totalement éliminé dans les 72 heures, 90 % à 95 % de la radioactivité étant retrouvés dans les urines et 5 % à 10 % dans les selles. L'élimination est rapide, comme le montre la courte demi-vie de 40 à 80 minutes. La clairance plasmatique totale du flumazénil est de 0,8 à 1,0 L/heure/kg et elle est presque totalement imputable au métabolisme hépatique.

La prise de nourriture pendant la perfusion intraveineuse du flumazénil entraîne une augmentation de 50 % de la clairance, due probablement à l'augmentation postprandiale de la perfusion hépatique.

Pharmacocinétique chez les populations particulières de patients

Personnes âgées

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, la demi-vie du flumazénil est accrue (de 70 % à 210 %) et la clairance totale est réduite (de 57 % à 74 %) par comparaison avec les volontaires sains.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La pharmacocinétique du flumazénil n'est pas différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous hémodialyse, par comparaison avec les volontaires sains.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de plus d'un an, la demi-vie du flumazénil est légèrement raccourcie et plus variable que chez les adultes. Elle est en moyenne de 40 minutes (généralement comprise entre 20 et 75 minutes). La clairance et le volume de distribution, corrigés pour tenir compte du poids corporel, sont les mêmes que chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

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.

Chez le rat, l'exposition prénatale tardive ainsi que l'exposition périnatale et postnatale au flumazénil ont induit des altérations comportementales et une augmentation de la densité des récepteurs des benzodiazépines dans l'hippocampe chez la progéniture. L'effet lié à ces observations n'est pas jugé pertinent si le produit est utilisé sur une très courte durée, conformément aux instructions.