

MONOGRAPHIE

^{T/C} Dalmane®

(chlorhydrate de flurazépam)

Gélules; 15 mg, 30 mg

Hypnotique

Valeant Canada limitée/ Limited
4787 rue Levy
Montréal, Québec H4R 2P9

Date de révision :
29 juin 2009

Numéro de contrôle de l'application: 127818

® MARQUE DÉPOSÉE
Valeant Canada Ltée/Ltd

NOM DU MÉDICAMENT

T/C DALMANE®

(chlorhydrate de flurazépam)

HYPNOTIQUE

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Dalmane® (chlorhydrate de flurazépam), dérivé benzodiazépinique, est un hypnotique qui ne semble pas diminuer le temps de rêve déterminé par les mouvements oculaires rapides (MOR). Dalmane® diminue le temps d'endormissement et le nombre de réveils, accroissant ainsi la durée totale du sommeil.

La durée de l'effet hypnotique et le profil d'effets indésirables peuvent être influencés par les demi-vies alpha (distribution) et bêta (élimination) du médicament administré et de tout métabolite actif. Si ces demi-vies sont longues, le médicament ou le métabolite peuvent s'accumuler quand l'administration a lieu tous les soirs, et l'emploi du médicament sera associé à des altérations des fonctions cognitives et motrices durant l'éveil. Si ces demi-vies sont courtes, le médicament et ses métabolites seront éliminés avant la prochaine dose, ce qui devrait éliminer ou réduire au minimum les effets différés de sédation ou de dépression du SNC. Cependant, une tolérance pharmacodynamique ou une adaptation à certains effets des hypnotiques benzodiazépiniques peut se développer lors d'une administration chaque soir pendant une longue période. Si la demi-vie d'élimination du médicament est très courte, il est possible qu'une déficience relative (ayant trait au site du récepteur) survienne pendant l'intervalle séparant deux prises du soir. Cette observation pourrait expliquer les deux phénomènes cliniques signalés après quelques semaines de prise d'hypnotique benzodiazépinique tous les soirs pendant quelques semaines : 1) augmentation de l'insomnie durant le dernier tiers de la nuit; 2) survenue d'une anxiété diurne accrue (voir MISES EN GARDE).

Le flurazépam est une benzodiazépine à longue demi-vie.

Insomnie de rebond

Syndrome transitoire dans lequel les symptômes ayant motivé le traitement par la benzodiazépine ressurgissent sous forme plus intense; peut survenir lors du retrait d'un traitement hypnotique.

Pharmacocinétique

Après l'administration orale de 15 mg de chlorhydrate de flurazépam à des volontaires des deux sexes, on n'a pas pu déceler des concentrations mesurables de la substance mère. Le flurazépam est rapidement métabolisé de façon marquée en deux métabolites actifs du point de vue pharmacologique, soit l'hydroxyéthylflurazépam et l'aldéhyde de flurazépam. Chez des volontaires sains, la concentration maximale (C_{max}) des deux métabolites était respectivement de 8,6 et de 2,5 ng/mL. Ces valeurs étaient atteintes respectivement en 1,0 et en 1,2 heure, en moyenne. La demi-vie d'élimination moyenne de ces deux métabolites était de moins de 2,5 heures.

Principal métabolite et dernier métabolite actif, le désalkylflurazépam (DAFLZ) apparaît plus lentement dans la circulation générale. Sa concentration maximale moyenne de 14 ng/mL est atteinte en moyenne 10,6 heures après l'administration. La demi-vie d'élimination moyenne du DAFLZ est d'approximativement 75 heures (entre 50 et 100 heures). Un traitement par des doses multiples de flurazépam mène donc à une accumulation de DAFLZ.

La demi-vie du DAFLZ s'est révélée plus longue chez les hommes âgés que chez les hommes jeunes (respectivement de 160 heures et de 74 heures, $p < 0,05$), mais était semblable chez les femmes âgées ou jeunes (respectivement de 120 heures et de 90 heures, $p = NS$). Le DAFLZ était fortement lié aux protéines plasmatiques. La fraction libre augmentait avec l'âge dans les deux sexes.

Après 15 jours de traitement par 15 mg de flurazépam une fois par jour, les taux plasmatiques moyens de DAFLZ à l'état d'équilibre étaient plus élevés chez les hommes âgés que chez les hommes jeunes (respectivement 81 et 53 ng/mL, $p < 0,05$), mais étaient semblables chez les femmes âgées ou jeunes (respectivement 86 et 85 ng/mL).

En 24 heures, plus de la moitié de la dose totale de flurazépam est excrétée dans l'urine; d'ailleurs, au moins 80 % de la dose totale est éliminée par excrétion urinaire. Dans l'urine, le principal métabolite est l'hydroxyéthylflurazépam conjugué. Moins de 1 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de DAFLZ. Environ 10 % de la dose totale de flurazépam se retrouve dans les fèces.

INDICATIONS

Un trouble physique ou psychiatrique peut se manifester par un trouble du sommeil. Par conséquent, la décision d'instaurer un traitement symptomatique de l'insomnie ne devra être prise qu'après une soigneuse évaluation du patient.

Dalmane[®] (chlorhydrate de flurazépam) est indiqué pour le traitement symptomatique de l'insomnie transitoire, caractérisée par la difficulté à s'endormir, de fréquents réveils nocturnes ou un réveil matinal précoce.

Le traitement par Dalmane[®] ne devrait habituellement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. Une administration durant 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient. Dalmane[®] doit être prescrit pour une courte période (7 à 10 jours) et ne doit pas être prescrit en quantités équivalant à une réserve de plus d'un mois.

L'emploi d'hypnotiques devrait se limiter aux cas d'insomnie où le trouble du sommeil entraîne une perturbation du fonctionnement diurne.

CONTRE-INDICATIONS

Dalmane[®] (chlorhydrate de flurazépam) est contre-indiqué dans les cas suivants : hypersensibilité connue au benzodiazépines, à tout ingrédient de la préparation et chez personnes souffrant de l'affaiblissement de la fonction respiratoire, e.g., syndrome des apnées du sommeil significatives.

Le chlorhydrate de flurazépam est contre-indiqué chez les personnes avec myasthénie grave ou dysfonction hépatique.

MISES EN GARDE

Généralité : Les benzodiazépines doivent être administrées avec une extrême prudence aux personnes ayant des antécédents d'abus d'alcool, de drogue ou de médicament.

La plus faible posologie possible doit être prescrite aux personnes âgées. Une trop forte sédation peut entraîner des accidents ou des chutes chez les personnes âgées.

Une insomnie qui ne disparaît pas après 7 à 10 jours de traitement pourrait indiquer la présence d'une maladie psychiatrique ou physique primaire ou une altération de la perception du sommeil.

L'aggravation de l'insomnie ou la survenue d'autres troubles de la pensée ou du comportement pourraient résulter d'une affection psychiatrique ou physique non détectée. La survenue de ces troubles a également été associée à l'emploi de médicaments agissant sur les récepteurs des benzodiazépines.

Dalmane[®] doit être administré avec une extrême prudence chez les personnes ayant précédemment manifesté des réactions paradoxales à l'alcool ou aux sédatifs.

Grossesse : L'emploi de Dalmane[®] (chlorhydrate de flurazépam) pendant la grossesse n'est pas recommandé. Les benzodiazépines peuvent causer des dommages au fœtus quand elles sont administrées pendant la grossesse. Quelques études ont suggéré que le risque de malformations congénitales augmentait avec l'emploi de benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse. Au cours des dernières semaines de grossesse, l'ingestion de doses thérapeutiques d'un hypnotique benzodiazépinique a entraîné la dépression du SNC chez le nouveau-né, car les benzodiazépines traversent la barrière placentaire.

Si Dalmane[®] est prescrit à une femme fertile, on doit avertir la patiente du risque potentiel que court le fœtus; on doit aussi lui conseiller de consulter son médecin pour qu'elle arrête de prendre le médicament si elle a l'intention de devenir enceinte ou si elle soupçonne une grossesse.

Troubles amnésiques : Une amnésie antérograde d'intensité variable a été signalée après la prise de doses thérapeutiques de benzodiazépines. Cette manifestation est rare avec Dalmane®. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, auquel les personnes âgées peuvent être particulièrement exposées.

Des cas d'amnésie générale transitoire et d'«amnésie du voyageur» ont également été signalés en association avec les benzodiazépines. L'«amnésie du voyageur» a été signalée chez des personnes qui, souvent au milieu de la nuit, avaient pris des benzodiazépines pour induire le sommeil pendant un voyage. L'amnésie générale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne constitueraient pas nécessairement des phénomènes liés à la dose. On doit avertir les patients de ne pas prendre Dalmane® dans les cas où une nuit de sommeil complète et une élimination complète du médicament ne sont pas possibles avant qu'ils reprennent leurs activités.

Des altérations psychotiques du comportement et des pensées anormales ont été signalées lors de l'emploi de benzodiazépines, y compris Dalmane®, mais rarement. Certaines de ces anomalies peuvent se caractériser par une baisse de l'inhibition, comme de l'agressivité ou de l'extraversion qui semblent excessives, semblable à ce que l'on observe avec la prise d'alcool ou d'un autre dépresseur du SNC (comme les sédatifs ou les hypnotiques). On recommande une prudence particulière auprès des personnes ayant des antécédents de comportement violent ou de réactions inhabituelles aux sédatifs, y compris l'alcool et les benzodiazépines. Les altérations psychotiques du comportement signalées à l'emploi de benzodiazépines comprennent : excentricités, hallucinations et dépersonnalisation. Les comportements anormaux associés aux benzodiazépines ont été signalés plus souvent lors d'une prise prolongée ou à de fortes doses, mais peuvent aussi survenir au cours des phases initiale, d'entretien ou de retrait du traitement.

On peut rarement déterminer avec certitude si les comportements anormaux précités sont induits par le médicament, s'ils surviennent spontanément ou s'ils résultent d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Quoi qu'il en soit, la survenue de tout signe ou symptôme comportemental jugé inquiétant nécessite une évaluation soigneuse et immédiate.

Confusion : Les benzodiazépines altèrent l'efficacité mentale, p. ex. la concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus grand chez les personnes âgées et les patients ayant un trouble cérébral.

Anxiété, instabilité psychomotrice : Une augmentation de l'anxiété diurne ou de l'instabilité psychomotrice a été observée au cours du traitement par des benzodiazépines à courte demi-vie, mais ce syndrome peut parfois survenir à l'emploi de médicaments ayant une plus longue demi-vie. Le flurazépam a une longue demi-vie.

Dépression : On doit user de prudence quand on prescrit Dalmane® à des personnes présentant des signes ou des symptômes de dépression pouvant être intensifiés par des hypnotiques. La possibilité de comportement auto-destructeur (surdosage intentionnel, p. ex.) est forte chez les déprimés; donc, ils ne doivent toujours disposer que de la plus petite quantité de médicament possible.

Comportements complexes associés au sommeil : Des comportements complexes associés au sommeil, tels que le somnambulisme au volant (c.-à-d. conduire en n'étant pas complètement éveillé, après l'ingestion d'un sédatif hypnotique, suivi d'une amnésie complète de l'événement) ont été rapportés chez certains patients ayant utilisé Dalmane. De plus, d'autres comportements potentiellement dangereux ont été signalés chez des patients qui déambulaient hors de leur lit après la prise d'un sédatif hypnotique, sans être complètement réveillés. Ceux-ci incluaient préparer et consommer de la nourriture, faire des appels téléphoniques, sortir de la maison, etc. Tout comme la conduite en « dormant », la plupart des patients n'avaient aucun souvenir de ces actes. La consommation d'alcool et l'utilisation d'autres dépresseurs SNC avec le Dalmane semblerait augmenter le risque de ce genre de comportements, tout comme l'usage de Dalmane dans des doses excédant la dose maximale recommandée. Dalmane ne doit pas être pris avec de l'alcool. La prudence est de rigueur lors d'un usage concomitant d'autres dépresseurs SNC. En raison du danger que courent à la fois le patient et la communauté, l'arrêt du médicament Dalmane devrait être fortement considéré chez ceux qui manifestent tout comportement associé au sommeil.

Choc anaphylactique grave et réactions anaphylactoïdes : Des cas isolés d'angio-oedème cutané au niveau de la langue, de la glotte ou du larynx ont été répertoriés chez certains

patients après l'ingestion d'une première dose ou de doses subséquentes de sédatifs hypnotiques, incluant Dalmane. Certains patients ont manifesté des symptômes additionnels tels que dyspnée, constriction de la gorge, ou nausées et vomissements semblant indiquer une anaphylaxie. Parmi ces patients, certains ont dû recevoir une thérapie médicale dans un service d'urgence. Si l'œdème se situe au niveau de la gorge, de la glotte ou du larynx, une obstruction des voies respiratoires est à craindre et peut se révéler mortelle. Les patients qui développent une angio-oedème cutané à la suite d'un traitement au Dalmane ne devraient pas être soumis à une nouvelle tentative thérapeutique de ce médicament.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses : Dalmane® (chlorhydrate de flurazépam) peut produire des effets dépresseurs additifs quand il est administré conjointement avec de l'alcool, des antihistaminiques sédatifs, des analgésiques narcotiques, des anticonvulsivants ou des médicaments psychotropes pouvant eux-mêmes produire une dépression du SNC.

Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (surtout le cytochrome P450) pourraient augmenter l'activité benzodiazépinique. La cimétidine et l'érythromycine en sont des exemples.

Abus, dépendance et sevrage : Des symptômes de sevrage, semblables à ceux que l'on observe avec les barbituriques et l'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, sueurs, dysphorie, troubles de la perception et insomnie) sont survenus après le brusque retrait de benzodiazépines; ces symptômes pourraient suivre l'interruption de la prise de Dalmane®. Les symptômes les plus graves sont habituellement associés aux doses plus fortes et à un emploi prolongé, bien que des patients recevant des doses thérapeutiques pendant seulement 1 à 2 semaines puissent également présenter des symptômes de sevrage, comme une anxiété diurne entre les doses du soir. Par conséquent, le retrait brusque doit être évité. On recommande donc une diminution graduelle, par étapes, de la posologie pour tous les patients qui prennent une dose supérieure à la plus faible dose pendant plus que quelques semaines. La diminution par étapes est particulièrement importante dans les cas d'antécédents de convulsions.

Le risque de dépendance augmente dans les cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogue ou de médicament, ou encore dans les cas de troubles marqués de la personnalité. On doit user de prudence lors de l'administration de Dalmane[®] aux personnes concernées.

Comme pour tout hypnotique, les renouvellements d'ordonnance doivent se limiter aux personnes qui sont sous surveillance médicale.

Affections particulières : Dalmane[®] doit être administré avec précaution dans les cas de dysfonction rénale ou hépatique ou d'insuffisance respiratoire grave. Une dépression respiratoire a été signalée chez des personnes ayant une déficience respiratoire.

Tâches nécessitant de la vigilance : Comme Dalmane[®] exerce un effet dépressur sur le SNC, on doit avertir les personnes prenant ce médicament de ne pas entreprendre des tâches dangereuses nécessitant une pleine vigilance, comme faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule motorisé. Pour la même raison, on devrait prévenir les patients contre la prise concomitante de Dalmane[®] et d'alcool ou de médicaments dépressur du SNC.

Grossesse : Pour les effets tératogènes, voir MISES EN GARDE. Effets non tératogènes : un enfant né d'une mère sous benzodiazépines risque de présenter des symptômes postnatals de sevrage du médicament. On a également signalé de la flaccidité néonatale chez un enfant né d'une mère ayant reçu des benzodiazépines.

Allaitement : L'innocuité de Dalmane[®] pendant l'allaitement n'a pas été établie. Son emploi pendant l'allaitement n'est donc pas recommandé.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de Dalmane[®] chez des enfants de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées : Les personnes âgées sont particulièrement sujettes aux réactions indésirables liées à la dose comme la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive peut entraîner des accidents ou des chutes chez les personnes âgées. On doit donc administrer la plus faible dose possible (15 mg) à ces patients.

Tests de laboratoire : Si Dalmane[®] est employé à plusieurs reprises, des formules sanguines et des tests des fonctions hépatique et rénale doivent être effectués périodiquement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus couramment signalées à l'emploi de Dalmane[®] (chlorhydrate de flurazépam) sont : étourdissements, somnolence, sensation d'ébriété et ataxie. Ces effets indésirables sont particulièrement courants chez les personnes âgées ou affaiblies (voir PRÉCAUTIONS). On a aussi signalé les effets suivants : sédation excessive, léthargie, désorientation et coma, dénotant probablement une intolérance ou un surdosage.

Des cas isolés de céphalées, aigreurs et dérangements d'estomac, nausées, vomissements, amnésie, constipation, diarrhée, malaises gastro-intestinaux, nervosité, appréhension, irritabilité, faiblesse, palpitations, douleurs thoraciques et malaises génito-urinaires ont été signalés. Cependant, il semble que dans des études contrôlées, ces réactions survenaient aussi souvent sinon plus à l'emploi du placebo qu'à celui du médicament actif.

Les rares cas suivants ont aussi été signalés : leucopénie, granulopénie, sueurs, bouffées vasomotrices, troubles d'accommodation, vision brouillée, lipothymie, hypotension, essoufflement, prurit, éruption cutanée, sécheresse buccale, goût amer, sialorrhée, anorexie, euphorie, dépression, trouble de l'élocution, confusion, instabilité psychomotrice, hallucinations, cauchemars, émotions émoussées, vigilance réduite, changements de la libido, comportement inadéquat, augmentation de l'AST, de l'ALT, de la bilirubine totale et conjuguée et de la phosphatase alcaline. Lors de l'administration de médicaments agissant sur les récepteurs des benzodiazépines, on observé, dans de rares cas, les réactions paradoxales suivantes : excitation, stimulation, agitation, agressivité, fureur, psychose et hyperactivité.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les manifestations d'un surdosage de Dalmane[®] comprennent la somnolence, la confusion et le coma. Dans tous les cas de surdosage, on doit surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle, prendre les mesures générales de maintien des fonctions vitales et entreprendre immédiatement un lavage gastrique. On doit administrer des solutés et assurer que les voies

supérieures demeurent dégagées. Il se peut également que l'on ait à contrer l'hypotension et la dépression du SNC par l'emploi judicieux des agents thérapeutiques appropriés. L'utilité de la dialyse n'a pas encore été établie. S'il y a excitation à la suite d'un surdosage de Dalmane[®], on ne doit pas administrer de barbituriques.

Comme dans tous les cas de surdosage intentionnel, il faut considérer la possibilité d'ingestion de plusieurs médicaments. L'antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil ('Anexate') est un antidote spécifique dans les cas de surdosage connu ou soupçonné de benzodiazépine (voir la monographie d'Anexate' pour le mode d'emploi).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La plus faible dose efficace de Dalmane[®] doit être administrée. Le traitement par Dalmane[®] doit être le plus court possible, ne dépassant habituellement pas 7 à 10 jours consécutifs. Un emploi de plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient.

La posologie doit être adaptée aux besoins individuels pour un effet bénéfique maximal.

Adultes : La posologie habituelle est de 30 mg au coucher. Chez certains patients, 15 mg peuvent suffire.

Personnes âgées ou affaiblies : On recommande une dose initiale de 15 mg jusqu'à ce que la réaction individuelle soit connue.

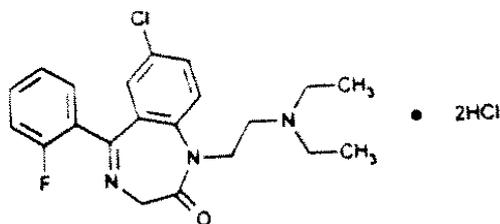
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

i) Substance chimique

Dénomination commune : Chlorhydrate de flurazépam

Nom chimique : Dichlorhydrate de 7-chloro-1-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépine-2-one.

Formule développée :



Formule

Moléculaire : $C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot 2HCl$

Poids moléculaire : 460,81

Description :

Le chlorhydrate de flurazépam est une poudre blanc cassé à jaune, inodore ou presque, dont les solutions sont acides sur tournesol. Il fond à environ 212°C, en se décomposant. Soluble dans l'eau et l'alcool; légèrement soluble dans l'alcool isopropylique et le chloroforme.

ii) Composition

Chaque gélule Dalmane[®] contient 15 ou 30 mg de chlorhydrate de flurazépam, ainsi que les ingrédients suivants : lactose, amidon de maïs, talc (15 mg), stéarate de magnésium, gélatine, D&C jaune n°10, AD&C jaune n° 6, dioxyde de titane, AD&C bleu n° 1 (30 mg), AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 28 (15mg) .

iii) Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver dans un contenant opaque et hermétiquement fermé. Entreposer entre 15-30°C.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Présentation :

Gélule Dalmane 15 mg : chaque gélule no. 2 de gélatine dure, corps ivoire opaque et calotte orange moyen opaque, portant l'inscription « Dalmane 15 » sur le corps et avec le logo ICN sur la calotte contient 15 mg de chlorhydrate de flurazepam.

Gélule Dalmane 30 mg : chaque gélule no. 2 de gélatine dure, corps ivoire opaque et calotte rouge opaque, portant l'inscription « Dalmane 30 » sur le corps et avec le logo ICN sur la calotte contient 30 mg de chlorhydrate de flurazepam.

Les deux dosages (15 mg et 30 mg) sont disponibles en bouteilles de 100 gélules.

PHARMACOLOGIE

On a démontré que le chlorhydrate de flurazepam avait des effets sédatifs, anticonvulsivants, apaisants et myorelaxants chez l'animal. De fortes doses ont produit des effets sédatifs chez le rat (36 mg/kg) et un effet déprimeur sur le comportement des singes-écureuils (40 mg/kg). On a aussi observé une dépression cardio-vasculaire, qui a été attribuée surtout à l'effet déprimeur sur le système nerveux central qu'exercent de fortes doses.

Le flurazepam et ses métabolites se lient fortement aux membranes du cerveau de la souris. Les affinités spécifiques (K_i) respectives du flurazepam, de l'hydroxyéthylflurazepam, de l'aldéhyde de flurazepam et du désalkylflurazepam étaient de 10,7, 16,2, 10,6, et 0,85 nM. Le chlorhydrate de flurazepam est rapidement absorbé dans le tube digestif et est rapidement métabolisé. Des études chez le rat avec du chlorhydrate de flurazepam marqué au ^{14}C ont indiqué que le médicament se distribue largement dans tous les tissus, sans accumulation excessive du médicament ou de ses métabolites dans un tissu en particulier.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ orale est de 870 mg/kg chez la souris, de 1 232 mg/kg chez le rat et de 568 mg/kg chez le lapin.

Des études sur la toxicité lors d'un traitement prolongé durant un an ont indiqué que la dose tolérée est de 80 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le chien.

Études sur la reproduction : On a étudié deux cycles de reproduction chez le rat à des doses de 5 et de 50 mg/kg/jour de chlorhydrate de flurazépam. Aucun effet secondaire ou tératogène important n'a été attribué au médicament. Une deuxième série d'études sur la reproduction chez le rat, avec des doses de 3 et de 20 mg/kg/jour n'a induit aucun changement dans la fertilité ni les fonctions générales de reproduction. Aucun effet tératogène ou néfaste significatif n'a été lié au médicament lors de l'étude périnatale et postnatale. Dans une autre étude sur la reproduction chez le rat, avec des doses de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, aucun effet tératogène significatif ni d'effet néfaste sur la reproduction n'a été observé.

Deux séries d'études tératologiques ont été effectuées chez le lapin. Au cours de la première, on a administré du chlorhydrate de flurazépam à des doses de 5 et de 20 mg/kg/jour. Au total, 23 portées vivantes ont été obtenues. Une lapine ayant reçu 20 mg/kg/jour a engendré 9 petits viables, mais difformes. Lors de la seconde étude, la posologie a été augmentée à 40 mg/kg/jour sans que des anomalies ne soient survenues dans les 11 portées engendrées. Les résultats des deux études ne montrent aucune différence significative entre les groupes témoins et les groupes traités quant au poids maternel ou celui des foetus viables, le poids foetal et la grosseur de la portée.

RÉFÉRENCES

1. Block AJ, Dolly FR, Slayton PC. Does flurazepam ingestion affect breathing and oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:230-3.
2. Capello S, Henderson L, DeGrazia F *et coll.* The effect of the cytochrome P-450 suicide inactivator, 1-aminobenzotriazole, on the in vivo metabolism and pharmacologic activity of flurazepam. *Drug Metab Dispos* 1990;18:190-6.
3. Chen D, Chernik DA, Ellinwood E *et coll.* A multicenter study of sleep, performance, and plasma levels in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam: executive summary. *J Clin Psychopharmacol* 1990;Suppl 10:3S-4S.
4. Chernik DA, Johnson LC, Kanitra L. Sleep, performance, and plasma levels in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam: methodology. *J Clin Psychopharmacol* 1990;Suppl 10:10S-19S.
5. Dement WC. Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the multiple sleep latency test. *J Clin Psychiatry* 1991;9(Suppl 52):31-7.
6. Diagnostic Classification steering Committee. Thorpe MI, Chairman. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester/Minnesota, American Sleep Disorders Association, 1990.
7. Eckert M, Crevoisier C, Ziegler WH *et coll.* Pharmacokinetics, bioavailability and relationship to the dynamic effects of the metabolites of flurazepam: N1-desalkyl-flurazepam and N1-hydroxyethyl-flurazepam. *Dans: Struwe G, ed. Troisième congrès mondial de biologie psychiatrique, du 28 juin au 3 juillet, 1981, Stockholm/Suède, Résumés, Résumé n° F 1019, Tryckeri Orion, Solna/Suède 1981.*
8. Eckert M *et coll.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of flurazepam in man. Part I. *Drug Exptl Clin Res* 1983;IX:77-84.
9. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Engelhardt N, *et coll.* Pharmacokinetic determinants of dynamic differences among three benzodiazepine hypnotics. Flurazepam, temazepam, and triazolam. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:326-32.
10. Greenblatt DJ *et coll.* Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly non-insomniacs. *Clin Pharm Ther* 1981;30:475-86.
11. Greenblatt DJ *et coll.* Pharmacokinetics determinants of dynamic differences among three benzodiazepines hypnotics. Flurazepam, temazepam and triazolam. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:326-32.

12. Hartmann E. Pharmacological sleep studies in man: pentobarbital (NEMBUTAL), amitriptyline (ELAVIL), chlordiazepoxide ('Librium') et Ro 5-6901 ('Dalmane'). Article présenté à la 7^e assemblée annuelle de l'association pour l'étude psychophysiological du sommeil, Santa Monica, Californie, le 16 avril 1967; résumé dans *Psychophysiology* 1968;4:391.
13. Hilbert JM, Battista D. Quazepam and flurazepam: differential pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *J Clin Psychiatry* 1991;9(Suppl 52):21-6.
14. Jick H *et coll.* *New Eng J Med* 1966;275:1399.
15. Jick H. Clinical evaluation of hypnotics. *Dans*: Kales A, ed., *Sleep: Physiology and Pathology*, Philadelphia: Lippincott 1969.
16. Kales A *et coll.* Sleep patterns with short-term drug use. Présenté sous ce titre à la 9^e assemblée annuelle de l'association pour l'étude psychophysiological du sommeil, Boston, du 19 au 22 mars 1969; résumé dans *Psychophysiology* 1969;6:262.
17. Kales A *et coll.* Effects of long and short-term administration of flurazepam ('Dalmane') in subjects with insomnia. Présenté sous ce titre à la 9^e assemblée annuelle de l'association pour l'étude psychophysiological du sommeil, Boston, du 19 au 22 mars 1969; résumé dans *Psychophysiology* 1969;6:260.
18. Kales A *et coll.* Effectiveness of sleep medications: all-night EEG studies of hypnotic drugs. *Dans*: *Proceedings of the 7th International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, San Diego, Californie, du 13 au 19 septembre 1969.
19. Kales A. Psychophysiological and biochemical changes following use and withdrawal of hypnotics *In*: Kales A, ed. *Sleep physiology and pathology*, Philadelphie, Lippincott, 1969.
20. King DJ. Benzodiazepines, amnesia and sedation: theoretical and clinical issues and controversies. *Hum Psychopharmacol* 1992;7:79-87.
21. Kramer M, Schoen LS. Problems in the use of long-acting hypnotics in older patients. *J Clin Psychiatry* 1984;45:176-7.
22. Maczaj M. Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* 1993;45:44-55.
23. McGeown MG, Delargy H, Temple DJ. Metabolism of flurazepam in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1982;21:669.
24. Miller LG, Greenblatt DJ, Abernethy DR *et coll.* Kinetics, brain uptake, and receptor binding characteristics of flurazepam and its metabolites. *Psychopharmacology* 1988;94:386-91.
25. Sateia MJ, Hauri P, Kripke D *et coll.* Clinical safety of flurazepam and midazolam during 14-day use in chronic insomniacs. *J Clin Psychopharmacol* 1990;Suppl 10:28S-31S.

26. Schwartz MA *et coll.* Urinary metabolites of 7-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one dihydrochloride; Données internes de Hoffmann-La Roche Limitée, Mississauga, Ontario.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{TC} DALMANE[®]
(capsules de chlorhydrate de flurazépam)

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de DALMANE[®] pour la vente au Canada; il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire les renseignements suivants avant de commencer à prendre ce médicament. Conservez ce dépliant jusqu'à ce que vous ayez utilisé tous vos comprimés, car vous pourriez avoir besoin de le relire. Ce dépliant ne doit pas remplacer une conversation avec votre médecin au sujet des avantages et des inconvénients de DALMANE[®]. Il ne s'agit que d'un résumé, qui ne donne donc pas tous les détails pertinents au sujet de DALMANE[®]. Pour toute question à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

- DALMANE est conçu pour vous aider à dormir en cas d'insomnie transitoire ou de courte durée. Les symptômes de l'insomnie sont la difficulté à s'endormir et les réveils fréquents au cours de la nuit ou trop tôt le matin.
- Un traitement par DALMANE ne devrait pas s'étendre sur plus de 7 à 10 jours et devrait être réservé aux cas d'insomnie dans lesquels les troubles du sommeil nuisent aux activités quotidiennes. DALMANE ne traite pas les causes sous-jacentes de votre insomnie.

Les effets de ce médicament

DALMANE est une des nombreuses benzodiazépines utilisées comme somnifères qui ont en général des propriétés similaires, comme un effet calmant.

Si on vous a prescrit un de ces médicaments, vous devez en connaître les avantages et les inconvénients. Parmi les principaux inconvénients, il faut noter que :

- il y a un risque de développer une dépendance à ce médicament;
- ce médicament peut influencer sur votre vigilance mentale et votre mémoire, particulièrement si vous ne respectez pas la posologie (voir « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »).

Les circonstances dans lesquelles il est déconseillé de l'utiliser

Ne prenez pas DALMANE si :

- vous avez une allergie connue au flurazépam ou à d'autres benzodiazépines, ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans DALMANE (voir « Ingrédients non médicinaux »);
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, dont l'apnée du sommeil;
- vous présentez une myasthénie grave, maladie chronique caractérisée par une faiblesse des muscles squelettiques;
- vous êtes atteint(e) d'une maladie hépatique grave.

L'ingrédient médicamenteux

L'ingrédient médicamenteux de DALMANE est le chlorhydrate de flurazépam.

Les ingrédients non médicinaux

Les ingrédients non médicinaux sont : amidon de maïs, D&C rouge n° 28 (15 mg), D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1 (30 mg), FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, gélatine, lactose, stéarate de magnésium, talc (15 mg), dioxyde de titane.

La présentation

DALMANE se présente sous forme de capsules de 15 mg ou de 30 mg pour administration orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comportements somnambuliques complexes

On a signalé des cas de personnes sortant du lit à demi endormies après avoir pris du DALMANE, et qui effectuent des activités sans s'en rendre compte et n'en gardent aucun souvenir à leur réveil, le matin. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se produire quand on prend DALMANE avec de l'alcool ou avec d'autres médicaments provoquant de la somnolence, comme les antidépresseurs ou les anxiolytiques. Cela peut vous mettre en danger, de même que les personnes de votre entourage. Des cas de personnes qui, bien qu'étant endormies, conduisaient une automobile, sortaient de chez elles ou se préparaient et prenaient un repas, ou encore parlaient au téléphone, etc., ont été signalés.

Important :

1. Ne dépassez pas la dose de DALMANE prescrite.
2. Ne prenez pas DALMANE si vous consommez de l'alcool.
3. Parlez à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels. Il vous dira si vous pouvez prendre DALMANE avec vos autres traitements.
4. Les gens de votre entourage et vous-même devriez être à l'affût du genre de comportements inhabituels décrits ci-dessus. Si vous découvrez que vous avez eu un tel comportement et que vous n'en avez aucun souvenir, appelez immédiatement votre médecin.

Vigilance mentale : DALMANE peut influencer sur votre vigilance mentale. NE CONDUISEZ PAS un véhicule ou n'utilisez pas de machines potentiellement dangereuses tant que vous n'avez pas éprouvé quels effets ce médicament a sur vous.

Problèmes de mémoire

Tous les somnifères à base de benzodiazépines peuvent entraîner une forme particulière de perte de mémoire (amnésie); on peut oublier des événements qui se sont produits à un certain moment, en général quelques heures après avoir pris le médicament. Ces pertes de mémoire ne posent généralement pas de problèmes puisqu'on prend un somnifère dans l'intention de dormir pendant cette phase critique. Mais cela peut poser un problème si l'on prend le médicament pour s'endormir lors d'un voyage en avion, par exemple, car on pourrait se réveiller avant que l'effet du médicament ait disparu. On appelle cela l'« amnésie du voyageur ». ON NE DOIT DONC PAS PRENDRE DALMANE

quand on sait qu'il ne sera pas possible de passer une nuit complète de sommeil avant de devoir être de nouveau actif et fonctionnel, comme lors d'un vol de nuit de moins de huit heures, par exemple. Des pertes de mémoire peuvent se produire dans ce genre de situation. Il faut laisser à l'organisme le temps d'éliminer le médicament.

Tolérance et symptômes de sevrage

Si on utilise une benzodiazépine toutes les nuits pendant plus de quelques semaines, le médicament risque de perdre de son efficacité. On risque aussi de développer un certain degré de dépendance.

Des symptômes de « sevrage » peuvent se manifester quand on cesse de prendre des somnifères à base de benzodiazépines. Ces effets peuvent se produire après avoir pris le médicament pendant seulement une semaine ou deux sans interruption, mais ils risquent d'être plus fréquents et plus graves si on l'utilise en continu sur une longue période. Ainsi, vous pourriez éprouver une aggravation de vos problèmes de sommeil (insomnie rebond) ou de l'anxiété diurne (anxiété rebond) – ou les deux – pendant un ou deux jours après avoir cessé de prendre DALMANE.

D'autres symptômes de sevrage peuvent se produire en cas d'arrêt brusque de la prise d'un somnifère, allant de sensations désagréables à un syndrome de sevrage majeur avec crampes abdominales et musculaires, vomissements, sudation, tremblements et, rarement, convulsions. Ces symptômes graves sont peu fréquents.

Dépendance et abus

Tous les somnifères à base de benzodiazépines peuvent entraîner une dépendance, surtout quand on les utilise régulièrement pendant plus de quelques semaines ou à fortes doses. Certaines personnes éprouvent le besoin de continuer à prendre ces médicaments – soit à la dose prescrite, soit à des doses plus élevées – non seulement pour leur effet thérapeutique, mais aussi pour éviter les symptômes de sevrage ou pour obtenir des effets non thérapeutiques.

Les personnes qui sont dépendantes, ou qui ont été dépendantes à un moment ou un autre, de l'alcool ou d'autres médicaments sont particulièrement à risque de devenir dépendantes aux médicaments de cette classe. Mais NUL N'EST À L'ABRI D'UN TEL RISQUE. Pensez-y avant de prendre ces médicaments pendant plus de quelques semaines.

Changements sur les plans mental et comportemental

Divers changements anormaux peuvent se produire sur les plans mental et comportemental quand on utilise des somnifères à base de benzodiazépines, entre autres un comportement exagérément agressif ou extraverti. D'autres changements, bien que rares, peuvent être plus inhabituels et extrêmes, tels que confusion, comportement bizarre, agitation, délire, hallucinations, impression ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie et de la dépression, y compris des idées suicidaires.

Il est rarement possible d'établir avec certitude la nature (spontanée ou attribuable au médicament ou à une maladie sous-jacente) de ces symptômes. Si vous avez des idées ou des comportements inhabituels dérangeants tandis que vous prenez DALMANE, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Aggravation des effets secondaires

NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL QUAND VOUS PRENEZ

DALMANE. Certains médicaments peuvent également aggraver les effets secondaires qu'éprouvent certaines personnes en prenant DALMANE (voir « INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT »).

Personnes âgées

On a noté un risque accru de chutes et de fractures chez les personnes âgées prenant des benzodiazépines telles que DALMANE.

Effets pendant la grossesse

Certains somnifères à base de benzodiazépines, pris pendant les premiers mois de la grossesse, ont été associés à des anomalies congénitales. De plus, on sait que le fait de prendre des somnifères à base de benzodiazépines pendant les dernières semaines de la grossesse met le bébé sous sédation et peut entraîner des symptômes de sevrage après la naissance. NE PRENEZ À AUCUN MOMENT DALMANE pendant la grossesse.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre DALMANE si :

- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou un problème respiratoire;
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- vous avez des antécédents de dépression ou d'idées suicidaires/ de tentative de suicide;
- vous avez des antécédents de réactions inattendues à l'alcool ou aux sédatifs, telles qu'irritabilité, agressivité, hallucinations, etc.;
- vous avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues, ou de dépendance;
- vous projetez une grossesse, vous êtes enceinte ou vous tombez enceinte alors que vous prenez ce médicament;
- vous allaitez;
- vous consommez de l'alcool;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris en vente libre;
- vous avez une intolérance au lactose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

DALMANE peut provoquer des effets secondaires plus prononcés quand il est administré en concomitance avec de l'alcool, d'autres tranquillisants ou somnifères, des antihistaminiques sédatifs, des analgésiques narcotiques, des anticonvulsivants, des antipsychotiques ainsi que des antidépresseurs ou d'autres médicaments psychotropes qui peuvent eux-mêmes entraîner la somnolence.

Des composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) – la cimétidine ou l'érythromycine, par exemple – peuvent accroître l'activité des benzodiazépines.

Ne prenez pas DALMANE si vous consommez de l'alcool. Et NE PRENEZ PAS DALMANE en même temps que d'autres médicaments sans en discuter avec votre médecin au préalable.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les somnifères à base de benzodiazépines sont des médicaments efficaces qui ne posent relativement pas de problèmes sérieux quand on les utilise à court terme pour le traitement de l'insomnie. L'insomnie peut n'être que passagère et répondre à un court traitement. Les avantages et les inconvénients d'un usage prolongé doivent être discutés avec votre médecin.

Dose habituelle

DALMANE est un médicament d'ordonnance qui a pour but de vous aider à dormir. Suivez les conseils de votre médecin quant à la façon de prendre ce médicament, au moment de la prise et à la durée du traitement.

- Adultes : la dose recommandée est de 30 mg juste avant le coucher, mais certains patients n'auront besoin que d'une dose de 15 mg.
- Personnes âgées ou patients affaiblis : on recommande de commencer le traitement avec une dose de 15 mg juste avant le coucher.

NE PRENEZ PAS DALMANE si ce médicament ne vous a pas été prescrit personnellement.

NE PRENEZ PAS DALMANE pendant plus de 7 à 10 jours sans consulter votre médecin au préalable. Si vous continuez à faire de l'insomnie après avoir pris tous vos comprimés, consultez de nouveau votre médecin.

Ce médicament devrait être utilisé à la plus faible dose efficace. N'AUGMENTEZ PAS LA DOSE PRESCRITE.

NE PRENEZ PAS DALMANE si vous consommez de l'alcool.

NE PRENEZ PAS DALMANE quand vous savez qu'il ne vous sera pas possible de passer une nuit complète de sommeil avant de devoir être de nouveau actif et fonctionnel.

Ne conduisez pas un véhicule ou n'utilisez pas de machines potentiellement dangereuses tant que vous n'avez pas éprouvé quels effets le médicament a sur vous le jour suivant.

DALMANE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Surdose

Les manifestations d'un surdosage de chlorhydrate de flurazépam sont la somnolence, la confusion et le coma.

Communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou votre pharmacien si vous pensez avoir pris une dose excessive du médicament ou si quelqu'un d'autre a accidentellement utilisé votre DALMANE. Si vous ne pouvez pas les joindre, rendez-vous à l'urgence d'un hôpital même si vous ne vous sentez pas malade. Montrez votre flacon de capsules au médecin.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une capsule de DALMANE, ne doublez pas la dose pour compenser. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires courants

- Les somnifères à base de benzodiazépines peuvent causer de la somnolence, des étourdissements, une sensation d'ébriété et des problèmes de coordination. Les utilisateurs doivent s'engager avec prudence dans des activités dangereuses requérant une grande vigilance, par exemple faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule à moteur.
- NE CONSOMMEZ PAS d'alcool quand vous prenez DALMANE. NE PRENEZ PAS de somnifères à base de benzodiazépines en même temps que d'autres médicaments sans en discuter avec votre médecin au préalable.
- La somnolence que vous ressentirez dans la journée après avoir pris un de ces somnifères dépendra de votre propre réaction au médicament et de la vitesse à laquelle votre organisme l'éliminera. Plus la dose sera forte, plus le risque de somnolence sera élevé le lendemain. C'est pourquoi il est important d'utiliser la plus faible dose possible qui vous permettra de bien dormir la nuit. Les benzodiazépines qui sont éliminées rapidement tendent à causer moins de somnolence le jour suivant, mais risquent de provoquer des problèmes de sevrage par la suite.
- Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets secondaires. Dans leur cas, une somnolence excessive peut entraîner un risque accru de chutes et de fractures.
- De rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés. Leurs symptômes peuvent être une enflure de la langue ou de la gorge, de la difficulté à respirer, des nausées et des vomissements. Consultez un médecin de toute urgence si vous éprouvez ces symptômes après avoir pris DALMANE.

Effets secondaires associés au sevrage : voir « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Tolérance et symptômes de sevrage ».

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rares	Réactions inattendues telles que : excitation, agitation, hyperactivité, hallucinations, insomnie aggravée, agressivité, irritabilité, accès de colère, psychoses et comportement violent		✓	
	Réactions allergiques graves (enflure de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, nausées et vomissements)			✓
	État dépressif, pensées morbides ou suicidaires		✓	
Très rares	Somnambulisme – sortir du lit à demi endormi et faire des activités dont on ne se souvient pas au réveil, le matin		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus à la suite de la prise de DALMANE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à une température comprise entre 15°C et 30°C dans un contenant hermétiquement fermé et opaque.

Gardez ce produit hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue et grave à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Par téléphone sans frais : 866-234-2345
 Par télécopieur sans frais : 866-678-6789
 En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
 Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : *Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec Valeant Canada limitée, au 1-800-361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par Valeant Canada limitée.

Dernière révision : 29 juin 2009