

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

 **FLURAZEPAM – 15**

 **FLURAZEPAM – 30**

**Capsules de chlorhydrate de flurazépam USP**

**15 mg et 30 mg**

**Hypnotique**

**PRO DOC LTÉE**  
**2925, boul. Industriel**  
**Laval, Québec**  
**H7L 3W9**

**DATE DE RÉVISION :**  
**15 juin 2011**

**Numéro de contrôle : 147314**

## **NOM DU MÉDICAMENT**

☞ FLURAZEPAM – 15

☞ FLURAZEPAM – 30

(chlorhydrate de flurazépam)

HYPNOTIQUE

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam), est un hypnotique de la classe des benzodiazépines qui ne semble pas raccourcir le sommeil REM associé aux rêves. FLURAZEPAM raccourcit le temps de latence et réduit le nombre de réveils nocturnes, ce qui allonge le temps de sommeil total.

La demi-vie alpha (distribution) et bêta (élimination) du médicament administré et de ses dérivés actifs peut influencer la durée de l'effet hypnotique et le profil d'effets indésirables. En cas de longue demi-vie, le médicament ou ses dérivés peuvent s'accumuler lors de prise quotidienne, et perturber les fonctions cognitives et motrices durant la journée. En cas de demi-vie courte, le médicament et ses dérivés seront éliminés avant la prochaine dose, ce qui devrait éliminer ou réduire au minimum les effets reportés de sédation ou de dépression du SNC. Toutefois, il peut apparaître une tolérance pharmacodynamique ou une adaptation à certains effets des benzodiazépines hypnotiques en cas d'administration quotidienne prolongée. Si la demi-vie d'élimination du médicament est très courte, il pourrait survenir une carence relative du médicament (au site du récepteur) durant l'intervalle entre 2 prises. Ce phénomène pourrait expliquer deux observations cliniques signalées après quelques semaines de prise de benzodiazépine hypnotique à élimination rapide tous les soirs : 1) augmentation de l'insomnie durant le dernier tiers de la nuit; 2) augmentation de l'anxiété diurne (voir MISES EN GARDE).

Le flurazépam est une benzodiazépine à demi-vie longue.

### **Insomnie de rebond**

Syndrome transitoire à l'arrêt d'un hypnotique, caractérisé par la réapparition sous forme amplifiée des symptômes ayant mené au traitement par benzodiazépine.

## **Pharmacocinétique**

Après administration orale de 15 mg de chlorhydrate de flurazépam à des volontaires des deux sexes, la molécule mère était indétectable dans le plasma. Le flurazépam subit une biotransformation rapide et importante en deux dérivés pharmacologiquement actifs, l'hydroxyéthylflurazépam et l'aldéhyde de flurazépam. Chez les volontaires sains, la  $C_{max}$  des deux métabolites (8,6 et 2,5 ng/ml) est atteinte en 1,0 heure et 1,2 heures, respectivement. La demi-vie d'élimination moyenne de ces deux métabolites est inférieure à 2,5 heures.

Le dérivé actif est le dérivé final, le désalkylflurazépam (DAFLZ), qui apparaît dans la circulation générale plus lentement : sa  $C_{max}$  moyenne de 14 ng/ml est atteinte environ 10,6 heures après la prise. La demi-vie d'élimination moyenne du DAFLZ est d'environ 75 heures (fourchette : 50-100 heures). Le DAFLZ s'accumule donc après administration répétée.

La demi-vie du DAFLZ, plus longue chez l'homme âgé que chez le jeune (160 heures contre 74,  $p < 0,05$ ), change peu avec l'âge chez la femme (120 heures contre 90,  $p = N.D.$ ). Le DAFLZ est fortement lié aux protéines sériques. La fraction libre augmente avec l'âge chez les deux sexes.

Après 15 jours de traitement quotidien sous 15 mg de flurazépam, la concentration plasmatique à l'équilibre du DAFLZ était plus élevée chez l'homme âgé que chez le jeune (81 ng/ml contre 53), mais changeait peu avec l'âge chez la femme (86 ng/ml contre 85).

Plus de 50 % de la dose totale de flurazépam apparaît dans l'urine dans les 24 heures, l'excrétion urinaire représentant au final plus de 80 % de la dose. Le principal dérivé urinaire est l'hydroxyéthylflurazépam conjugué. Moins de 1 % de la dose se retrouvent dans l'urine sous forme de DAFLZ. Environ 10 % de la dose totale de flurazépam aboutit dans les fèces.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Une difficulté à dormir peut être l'indice d'un problème physique ou psychiatrique sous-jacent. Par conséquent, il ne faut instaurer un traitement symptomatique de l'insomnie qu'après avoir soigneusement évalué le patient.

FLURAZEPAM (flurazépam) est indiqué pour le traitement symptomatique temporaire, à court terme, d'une insomnie caractérisée par : difficulté à s'endormir, réveils nocturnes fréquents ou éveil matinal précoce.

Le traitement par FLURAZEPAM ne devrait généralement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'administration du produit pour plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une

réévaluation complète du patient. FLURAZEPAM doit être prescrit pour une courte période (7 à 10 jours); la quantité prescrite en une fois ne devrait pas représenter plus d'un mois de traitement.

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

### **CONTRE-INDICATIONS**

FLURAZEPAM (flurazépam) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue aux benzodiazépines (ou à tout ingrédient de la préparation) et en cas d'insuffisance respiratoire grave (p. ex. : syndrome d'apnée du sommeil grave).

De plus, FLURAZEPAM est contre-indiqué en présence de myasthénie ou d'insuffisance hépatique grave.

### **MISES EN GARDE**

**Généralités** : Les benzodiazépines doivent être administrées avec une extrême prudence en présence d'antécédents d'abus d'alcool.

Il faut prescrire la plus faible posologie possible en gériatrie. Une trop forte sédation, dans ce contexte, peut entraîner des accidents/chutes.

Une insomnie persistant après 7 à 10 jours de traitement peut révéler une maladie psychiatrique ou physique sous-jacente ou un trouble de 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. On a également observé ces problèmes en association avec des médicaments agissant sur les récepteurs des benzodiazépines.

FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) doit être employé avec prudence en présence d'antécédents de réaction paradoxale à l'alcool ou aux sédatifs.

**Grossesse** : L'utilisation de FLURAZEPAM (flurazépam) durant la grossesse n'est pas recommandée. Les benzodiazépines administrées pendant la grossesse peuvent causer des dommages au fœtus. Plusieurs études ont suggéré que le risque de malformations congénitales augmentait avec l'emploi de benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse. Durant les dernières semaines de grossesse, des doses thérapeutiques d'une benzodiazépine hypnotique ont entraîné une dépression néonatale du SNC, les benzodiazépines traversant la barrière placentaire. Si le flurazépam est prescrit à une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avisée

du risque potentiel pour le fœtus; on doit lui conseiller de demander conseil à son médecin pour mettre fin au traitement en cas de grossesse prévue ou soupçonnée.

**Troubles de la mémoire** : On a signalé des cas d'amnésie antérograde d'intensité variable sous posologie thérapeutique de benzodiazépine, mais rarement sous chlorhydrate de flurazépam. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, dont le risque augmente en gériatrie.

Des cas d'amnésie globale transitoire (ou « ictus mnésique ») 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 avaient pris, souvent au milieu de la nuit, une benzodiazépine pour dormir pendant un voyage. L'amnésie globale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne constituent pas nécessairement des phénomènes liés à la dose. On doit avertir les patients de ne pas prendre FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) lorsqu'ils ne disposent pas d'une nuit complète de sommeil pour éliminer complètement le médicament avant de reprendre leurs activités.

**Pensées anormales et altérations psychotiques du comportement** : On a signalé des troubles de la pensée et des perturbations psychotiques du comportement sous benzodiazépine, y compris le nitrazépam, mais rarement. Ces anomalies peuvent comprendre une baisse d'inhibition (p. ex. : agressivité ou extroversion excessives), similaire à celle observée avec l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. : sédatifs/hypnotiques). Il faut être particulièrement prudent en cas d'antécédents de comportement violent ou de réaction inhabituelle aux sédatifs (y compris l'alcool) et aux benzodiazépines. Les perturbations psychotiques du comportement signalées sous benzodiazépines comprennent : comportement bizarre, hallucinations et dépersonnalisation. Les comportements anormaux associés aux benzodiazépines ont surtout été signalés lors de prise prolongée ou sous forte dose, mais ils peuvent survenir en prise isolée, durant un traitement ou durant le sevrage.

On peut rarement déterminer avec certitude si les comportements anormaux énumérés plus haut sont induits par le médicament, s'ils surviennent spontanément ou s'ils résultent d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Quoi qu'il en soit, tout signe ou symptôme comportemental préoccupant nécessite une évaluation immédiate approfondie.

**Confusion** : Les benzodiazépines affectent les fonctions mentales, p. ex. concentration, attention et vigilance. Le risque de confusion est plus grand chez les personnes âgées et les patients porteurs d'une atteinte cérébrale.

**Anxiété, agitation** : On a observé des cas d'augmentation d'anxiété diurne ou d'agitation sous benzodiazépine à courte demi-vie, mais ce syndrome peut parfois survenir avec des médicaments à longue demi-vie. La demi-vie du flurazépam est longue.

**Dépression** : Il faut user de prudence avec le nitrazépam en présence de signes ou de symptômes de dépression, lesquels pourraient être intensifiés par les hypnotiques. Le risque de se faire du mal

(surdose intentionnelle, p. ex.) est élevé dans la dépression; les patients affectés ne devraient donc disposer que de la plus petite quantité de médicament possible à la fois.

**Comportements somnambuliques complexes** : D'autres comportements potentiellement dangereux, comme le somnambulisme au volant (à savoir : conduire en état de somnambulisme, après avoir pris un sédatif/hypnotique) ont été signalés chez des patients qui avaient pris du nitrazépam. On a rapporté d'autres comportements potentiellement dangereux chez des patients qui s'étaient levés en état de somnambulisme, après avoir pris un sédatif/hypnotique : préparer et consommer de la nourriture, faire des appels téléphoniques, sortir de la maison, etc. Tout comme lors de somnambulisme au volant, la plupart des patients n'avaient aucun souvenir de ces actes. La prise d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC avec le chlorhydrate de flurazépam augmenterait le risque de ces événements, tout comme l'usage de doses de nitrazépam excédant la posologie maximale recommandée. Flurazepam hydrochloride is not to be taken with alcohol. Il faut user de prudence lors d'usage concomitant d'autres déprimeurs du SNC. Compte tenu du danger encouru par le patient et par les autres, il faut envisager sérieusement de cesser le traitement si un patient rapporte tout cas de comportement somnambulique complexe.

**Choc anaphylactique grave et réactions de type anaphylactique** : On a rapporté des cas isolés d'œdème de Quincke de la langue, de la glotte ou du larynx après ingestion d'une première dose et de doses subséquentes de sédatifs/hypnotiques, incluant le nitrazépam. Certains patients ont manifesté des symptômes additionnels tels que dyspnée, constriction de la gorge, nausées ou vomissements suggérant une anaphylaxie. Certains de ces patients ont nécessité des soins d'urgence. En cas d'œdème de la gorge, de la glotte ou du larynx, une obstruction potentiellement mortelle des voies respiratoires peut survenir. Il ne faut pas redonner de chlorhydrate de flurazépam aux patients ayant présenté un œdème de Quincke avec ce produit.

## **PRÉCAUTIONS**

**Interactions médicamenteuses** : FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) peut produire des effets déprimeurs additifs lorsque administré avec : alcool, antihistaminiques sédatifs, narcotiques, anticonvulsivants ou médicaments psychotropes pouvant déprimer le SNC.

Les composés inhibant certaines enzymes hépatiques (surtout les cytochromes P450) pourraient amplifier l'activité des benzodiazépines. La cimétidine et l'érythromycine en sont des exemples.

**Consommation excessive, dépendance et sevrage** : On a également observé, après arrêt brusque de benzodiazépines, d'autres symptômes de sevrage semblables à ceux associés aux barbituriques et à l'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, sudation, dysphorie, troubles de la perception, insomnie, maux de tête, anxiété intense, tension, agitation, confusion et irritabilité); ces symptômes pourraient survenir après arrêt de FLURAZEPAM. Les symptômes les plus graves sont habituellement associés aux fortes doses et à l'usage prolongé, mais certains patients sous posologie thérapeutique pendant seulement 1 semaine ou 2 peuvent également présenter des symptômes de sevrage, notamment une anxiété diurne entre les doses. Par conséquent, il faut éviter de cesser brusquement le traitement. On

recommande donc de diminuer la posologie graduellement, par étapes, chez tout patient prenant plus que la dose la plus faible durant quelques semaines. Il est particulièrement important de procéder par étapes en présence d'antécédents de convulsions.

Le risque de dépendance augmente en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogue ou de médicament, ou encore en cas de trouble marqué de la personnalité. Il faut user de prudence avec FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) en pareil contexte.

Comme avec tout hypnotique, il faut limiter le renouvellement d'ordonnance aux patients sous surveillance médicale.

**Affections particulières** : Il faut user de prudence en administrant le nitrazépam en présence de dysfonction rénale ou hépatique. On a rapporté des cas de dépression respiratoire en présence de fonction respiratoire compromise.

**Activités nécessitant de l'attention** : Le flurazépam (chlorhydrate de flurazépam) étant un dépresseur du SNC, il faut aviser les patients de ne pas effectuer de tâches dangereuses nécessitant attention et concentration, comme l'utilisation d'appareils dangereux ou la conduite automobile. De même, il faut aviser les patients de ne pas consommer d'alcool ou de médicaments dépresseurs du SNC pendant qu'ils prennent du FLURAZEPAM.

**Grossesse** : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS sur les effets tératogènes. Effets non tératogènes : Le nouveau-né d'une mère sous benzodiazépine risque de présenter, après l'accouchement, des symptômes de sevrage du médicament. On a également signalé un cas de flaccidité chez un nouveau-né dont la mère avait reçu des benzodiazépines.

**Allaitement** : L'innocuité de FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) durant l'allaitement n'est pas établie. Par conséquent, son utilisation durant l'allaitement n'est pas recommandée.

**Pédiatrie** : L'efficacité et l'innocuité de FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) comme hypnotique chez l'enfant de moins de 15 ans ne sont pas établies.

**Gériatrie** : Les personnes âgées sont particulièrement à risque de réactions indésirables liées à la dose telles que somnolence, étourdissements ou troubles de la coordination. La sédation excessive, en gériatrie, peut entraîner accidents et chutes. On doit donc administrer la plus faible dose possible (15 mg) à ces patients.

**Épreuves de laboratoire** : En cas d'usage répété de FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam), il faudrait vérifier périodiquement l'hémogramme, ainsi que le bilan hépatique et rénal.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables les plus fréquentes sous FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) comprennent : étourdissements, somnolence, sensation ébrieuse et ataxie. Ces effets sont particulièrement fréquents en gériatrie et chez les patients affaiblis (voir PRÉCAUTIONS). Sédation grave, léthargie, désorientation et coma, pouvant refléter une intolérance au médicament ou une posologie trop élevée, ont été rapportés.

Des cas isolés de céphalée, brûlures d'estomac, dérangements d'estomac, nausées, vomissements, amnésie, constipation, diarrhée, douleurs gastro-intestinales, nervosité, appréhension, irritabilité, faiblesse, palpitations, douleur thoracique et malaises génito-urinaires ont été rapportés. Toutefois, dans les études contrôlées, ces symptômes étaient aussi fréquents sinon plus sous placebo que sous produit actif.

On a également rapporté de rares cas de leucopénie, granulocytopénie, diaphorèse, bouffées vasomotrices, difficulté à faire la mise au point visuelle, vision brouillée, lipothymie, hypotension, souffle court, prurit, éruption cutanée, bouche sèche, goût amer, sialorrhée, anorexie, euphorie, dépression, dysarthrie, confusion, agitation, hallucinations, cauchemars, émoussement de l'affect, attention diminuée, changements de la libido, comportement inapproprié et augmentation du taux de : SGOT, SGPT, bilirubine totale, bilirubine directe et phosphatase alcaline. De rares cas de réactions paradoxales telles que excitation, stimulation, agitation, agressivité, accès de colère, psychose et hyperactivité ont également été rapportés avec des médicaments agissant sur les récepteurs des benzodiazépines.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE**

Les manifestations de surdose de FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam) comprennent somnolence, confusion et coma. Il faut surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle, comme dans tous les cas de surdose. Il faut instaurer des mesures générales de soutien et effectuer immédiatement un lavage gastrique. Il faut administrer des liquides intraveineux et maintenir les voies respiratoires ouvertes. Il faut traiter l'hypotension et la dépression du SNC en utilisant judicieusement les médicaments appropriés. La valeur de la dialyse n'a pas été déterminée. En cas d'excitation lors de surdose de FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam), il ne faut pas utiliser de barbituriques.

Il faut garder à l'esprit, devant toute surdose de médicament, que le patient peut avoir pris plusieurs produits. Le flumazénil (Anexate), antagoniste des benzodiazépines, est un antidote spécifique à utiliser en cas de surdose connue ou soupçonnée de benzodiazépine (voir la monographie d'Anexate pour en connaître le mode d'emploi).



## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Il faut administrer la plus faible dose efficace d'FLURAZEPAM (chlorhydrate de flurazépam), le moins longtemps possible : 7 à 10 jours consécutifs au plus, en général. L'administration du produit pour plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient.

La posologie doit s'adapter aux besoins individuels pour un effet bénéfique maximal.

Adultes : La posologie habituelle chez l'adulte est de 30 mg au coucher. Chez certains patients, 15 mg pourraient suffire.

Personnes âgées ou affaiblies : On recommande de commencer avec 15 mg dans ce contexte, jusqu'à ce que la réaction individuelle soit déterminée.

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

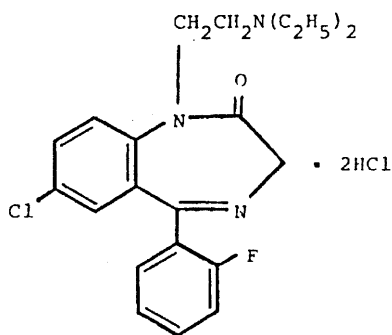
Produit actif

Dénomination internationale : Chlorhydrate de flurazépam

Nom commercial : FLURAZEPAM

Nom chimique : 7-chloro- 1- [2(diéthylamino)éthyl]-5-(0-fluorophenyl)- 1, 3-dihydro-2H- 1, 4-benzodiazépin-2-one-dihydrochloride

Structure moléculaire :



Formule moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>0.2HCl

Poids moléculaire : 460,81

Description : Le chlorhydrate de flurazépam est une poudre cristalline de blanc cassé à jaune, presque inodore, dont le point de fusion est de 190-220°C.

Solubilité : Le chlorhydrate de flurazépam est soluble à 1:2 dans l'eau, à 1:4 dans l'alcool, à 1:90 dans le chloroforme et à 1:69 dans l'alcool isopropylique; il est très légèrement soluble dans l'éther, l'essence de pétrole et le chloroforme.

Composition : En plus du chlorhydrate de flurazépam, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon, et acide stéarique. La capsule elle-même contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, jaune FD&C #6 et jaune FD&C #10. La capsule de 15 mg contient également du rouge FD&C #40. La capsule de 30 mg contient également du jaune FD&C #40.

## Rangement et stabilité

Rangez dans un contenant hermétique opaque. Conservez entre 15-30°C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES**

**FLURAZEPAM 15 mg** : Chaque capsule orange/ivoire #2, portant l'inscription « PRO 15 » contient 15 mg de chlorhydrate de flurazépam. Offert en flacons de 100 et de 1000 comprimés.

**FLURAZEPAM 30 mg** : Chaque capsule rouge/ivoire #2, portant l'inscription « PRO 30 » contient 30 mg de chlorhydrate de flurazépam. Offert en flacons de 100 et de 1000 comprimés.

## **PHARMACOLOGIE**

Lors des études animales, le chlorhydrate de flurazépam manifestait un effet sédatif, anticonvulsivant, apprivoisant et favorisant la relaxation musculaire. À forte dose, le chlorhydrate de flurazépam manifestait un effet sédatif chez le rat (36 mg/kg) et un effet déprimeur sur le comportement du singe Saïmiri (40 mg/kg). On observait des effets déprimeurs cardiovasculaires mais ils ont été attribués essentiellement à l'effet dépressif des fortes doses sur le SNC.

Le flurazépam et ses dérivés manifestent une forte affinité pour les membranes cérébrales de souris. *In vitro*, l'affinité de liaison ( $K_i$ ) spécifique du flurazépam, de l'hydroxyéthylflurazépam, de l'aldéhyde de flurazépam et du désalkylflurazépam était, respectivement, de 10,7; 16,2; 10,6 et 0,85 nM. Le chlorhydrate de flurazépam est rapidement absorbé dans le tube digestif et sa biotransformation s'effectue rapidement. Les études menées chez le rat sous flurazépam radiomarké au  $C^{14}$  ont montré que le médicament était largement distribué dans les tissus de l'organisme sans accumulation excessive, ni du médicament ni de ses dérivés, dans quelque tissu que ce soit.

## TOXICOLOGIE

La DL<sub>50</sub> par voie orale est de 870 mg/kg chez la souris, de 1232 mg/kg chez le rat et de 568 mg/kg chez le lapin. Les études de toxicité à long terme (1 an) indiquent que la dose tolérée est de 80 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le chien.


**Effets sur la reproduction** : Une étude de reproduction à deux cycles a été menée chez le rat, à raison de 5 ou 50 mg/kg/jour de chlorhydrate de flurazépam. On ne constatait aucun effet indésirable, tératogène ou autre, relié au médicament. Durant la deuxième série d'études de reproduction chez le rat, les doses de 3 et de 20 mg/kg/jour de chlorhydrate de flurazépam n'ont provoqué aucun changement de la fertilité ou de la performance reproductive générale. On n'observait ni effet tératogène significatif, ni effet indésirable reliés au médicament, dans l'étude périnatale et postnatale. Dans une autre étude de reproduction chez le rat sous 10, 20, 40 ou 80 mg/kg/jour, on ne notait ni effet indésirable sur la reproduction, ni effet tératogène significatif.

Chez le lapin, deux groupes d'études de tératologie ont été réalisées. Dans la première, le chlorhydrate de flurazépam était administré à raison de 5 ou de 20 mg/kg/jour. Vingt-trois portées vivantes ont été obtenues dans cette étude. Une lapine sous 20 mg/kg/jour a mis bas une portée de neuf foetus vivants mais déformés. Dans la seconde étude, on a augmenté la dose de chlorhydrate de flurazépam à 40 mg/kg/jour sans qu'il apparaisse d'anomalie dans les 11 portées obtenues. Dans les deux études, on n'observait aucune différence significative quant au poids des mères, des foetus viables et de l'ensemble des foetus, et quant à la taille des portées.

## 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 :35-45.
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 : Ni-desalkyl-flurazepam and Ni-hydroxyethyl-flurazepam. Dans : Struwe G, réd. Third World Congress of Biological Psychiatry, June 28 - July 3, 1981, Stockholm/Sweden, Résumés, Résumé numéro F 1019, Tryckeri Orion, Solna/Suède 1981.
8. Eckert M, et coll. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of flurazepam in man. Partie 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* 1983; 34 :227-30.
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'), and Ro 5-6901 (Dalmane). Article présenté au "7th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep", Santa Monica, California, 16 avril 1967; résumé dans *Psychophysiology* 1968;4 :391.
13. Hubert JM, Battista D. Quazepam and flurazepam : differential pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *J Clin Psychiatry* 1991;9(Suppl 52) :2 1-6.
14. Jick H, et coll. *New Eng J Med* 1966;275 :1399.
15. Jick H. Clinical evaluation of hypnotics. Dans : Kales A, réd., *Sleep : Physiology and Pathology*, Philadelphia : Lippincott 1969.
16. Kales A, et coll. Sleep patterns with short-term drug use, présentation par titre au "9th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep", Boston, 19-22 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 au "9th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep", Boston, 19-22 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, 13-19 septembre 1969.
19. Kales A. Psychophysiological and biochemical changes following use and withdrawal of hypnotics. Dans : Kales A, réd., *Sleep physiology and pathology*, Philadelphia, 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; Conservé sur place, Hoffmann-La Roche Ltée, Mississauga, Ontario.
  27. Monographie de produit : <sup>T</sup>C Dalmane® Capsules. Valeant Canada Ltée, Montréal, Québec (Révision 29 juin 2009).
- 

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

### PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

 FLURAZEPAM --15  
 FLURAZEPAM – 30

Capsules de chlorhydrate de flurazépam USP

La présente notice est la partie III d'une monographie en trois parties du produit FLURAZEPAM publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. Veuillez lire la notice avant de commencer à prendre votre médicament, et la conserver tout au long du traitement, car vous pourriez vouloir la relire. Cette notice ne remplace pas une discussion avec votre médecin sur les risques et les avantages liés à FLURAZEPAM. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur le produit FLURAZEPAM. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question concernant le médicament.

#### AU SUJET DU MÉDICAMENT

##### Indications

FLURAZEPAM is intended to help you sleep if you have transient and short-term insomnia. Les symptômes d'insomnie comprennent : difficulté à s'endormir, réveils nocturnes fréquents et/ou éveil matinal précoce.

Le traitement par FLURAZEPAM, qui ne devrait généralement pas durer plus de 7-10 jours, doit être réservé aux cas où le trouble du sommeil perturbe le fonctionnement pendant la journée. FLURAZEPAM ne traite pas la cause sous-jacente de votre insomnie.

##### Mode d'action :

FLURAZEPAM fait partie des benzodiazépines, médicaments contre l'insomnie dotés de propriétés similaires, notamment un effet calmant.

Si on vous prescrit une benzodiazépine, vous devez en considérer les avantages et les risques qu'ils présentent. Parmi les risques et désavantages, mentionnons:

- vous pouvez devenir dépendant du médicament
- le médicament peut affecter votre attention et votre mémoire, particulièrement si vous ne respectez pas la prescription (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

##### Contre-indications :

Ne prenez pas FLURAZEPAM en cas de :

- Allergie connue au flurazépam ou à d'autres benzodiazépines, ou à l'un des ingrédients de FLURAZEPAM (voir **Ingrédients non médicinaux**).
- Maladie pulmonaire ou respiratoire grave, incluant l'apnée du sommeil.  
Myasthénie grave : maladie chronique caractérisée par une faiblesse des muscles squelettiques.

- Maladie grave du foie.

##### Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de flurazépam

##### Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux comprennent : lactose, amidon, acide stéarique, gélatine, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, jaune FD&C #6, jaune D&C #10, rouge FD&C #40 (15 mg) et jaune FD&C #40 (30 mg).

##### Formes pharmaceutiques offertes :

FLURAZEPAM est offert en capsules pour administration orale de 15 mg ou 30 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Comportements somnambuliques complexes :

On a rapporté des cas où des gens se levaient, partiellement endormis (somnambulisme), après avoir pris FLURAZEPAM, et accomplissaient des activités sans le savoir et sans s'en rappeler le lendemain. Le risque de somnambulisme augmente si FLURAZEPAM est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments pouvant causer une sédation, comme les antidépresseurs et les anxiolytiques. Les activités que vous pourriez accomplir dans ce contexte pourraient présenter des risques pour vous et votre entourage. On a rapporté des cas où des gens conduisaient une automobile « en dormant », ou sortaient de la maison, préparaient de la nourriture, mangeaient, parlaient au téléphone etc.

##### Important :

1. Ne prenez jamais plus de capsules de FLURAZEPAM que la dose prescrite.
2. Ne prenez pas FLURAZEPAM si vous buvez de l'alcool.
3. Parlez à votre médecin de tous vos médicaments, prescrits ou non, y compris les produits naturels. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre FLURAZEPAM avec ces médicaments.
4. Vous et vos proches devriez surveiller tout comportement anormal (voir plus haut). En cas de comportement anormal, quel qu'il soit, ou de toute activité dont vous ne vous souvenez pas, appelez immédiatement votre médecin.

**Concentration** : FLURAZEPAM peut affecter votre concentration. NE CONDUISEZ PAS, N'UTILISEZ PAS D'OUTIL DANGEREUX tant que vous ne savez pas de quelle manière ce médicament vous affecte.



## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

**Troubles de la mémoire** : Toutes les benzodiazépines peuvent causer un type particulier de perte de mémoire (amnésie); vous pourriez ne pas vous souvenir de ce qui s'est passé durant les quelques heures suivant la prise du médicament. Cette amnésie ne pose généralement pas de problème, puisque la personne qui prend un somnifère à l'intention de dormir durant cette phase critique. Toutefois, si vous prenez le médicament pour dormir en voyage (p. ex. : en avion) vous pourriez avoir un problème si vous vous éveillez avant que l'effet du médicament soit disparu. Ce phénomène s'appelle « amnésie du voyageur ». NE PRENEZ PAS FLURAZEPAM si vous ne disposez pas d'une nuit complète de sommeil avant de devoir être à nouveau actif et fonctionnel (p. ex. : vol de nuit de moins de 8 heures). Vous pourriez souffrir d'amnésie dans ce contexte. Votre organisme a besoin de temps pour éliminer le médicament.

**Tolérance/symptômes de sevrage** : Après utilisation tous les soirs durant quelques semaines, l'efficacité des benzodiazépines peut diminuer. Il pourrait également apparaître un certain degré de dépendance. Un effet de « sevrage » peut se produire lorsqu'on arrête de prendre une benzodiazépine hypnotique, parfois après une semaine ou deux d'utilisation mais, plus souvent, après utilisation prolongée. Vous pourriez, par exemple, présenter une aggravation de l'insomnie (insomnie de rebond) et/ou augmentation de l'anxiété le jour (anxiété de rebond) durant un jour ou deux après avoir cessé de prendre FLURAZEPAM.

Les autres symptômes de sevrage, après arrêt brutal de médicaments pour dormir, peuvent aller d'une sensation désagréable à un syndrome de sevrage important pouvant comprendre crampes abdominales et musculaires, vomissements, sudation, tremblements, et rarement, convulsions. Les symptômes graves surviennent rarement.

**Dépendance/Abus** : Toutes les benzodiazépines peuvent causer une dépendance (assuétude), particulièrement lors d'utilisation régulière durant plus que quelques semaines, ou à forte dose. Certaines personnes éprouveront le besoin de continuer à prendre ces médicaments, soit à la dose prescrite, soit à plus forte dose - non seulement pour leur effet thérapeutique, mais pour éviter des symptômes de sevrage ou pour obtenir des effets non thérapeutiques.

Les personnes qui présentent ou ont déjà présenté une dépendance à l'alcool ou à d'autres médicaments et drogues sont à risque accru de dépendance aux benzodiazépines. Mais **TOUT LE MONDE PRÉSENTE UN CERTAIN RISQUE DE DÉPENDANCE**. Pensez-y avant de prendre ces médicaments durant plus de quelques semaines.

**Changements mentaux et comportementaux** : Un ensemble d'anomalies de la pensée et du comportement peut apparaître sous benzodiazépines hypnotiques, notamment : agressivité et extroversion inhabituelles. Autres anomalies plus inhabituelles et extrêmes, quoique plus rares : confusion, comportement étrange, agitation, illusions, hallucinations, impression de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie et aggravation de la dépression, incluant des pensées suicidaires.

Il est souvent difficile de dire si ces symptômes proviennent du médicament ou d'une maladie présente avant que le médicament soit utilisé, ou encore s'ils sont totalement spontanés. En cas d'apparition de pensées ou de comportements inhabituels et perturbants durant votre traitement par FLURAZEPAM, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Aggravation des effets secondaires**  
NE PRENEZ PAS D'ALCOOL PENDANT VOTRE TRAITEMENT DE FLURAZEPAM. D'autres médicaments peuvent également aggraver les effets secondaires possibles sous FLURAZEPAM (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Gériatrie** : On a rapporté une augmentation du risque de chutes et de fractures chez les patients âgés qui prennent des benzodiazépines telles que FLURAZEPAM.

**Grossesse** : Certaines benzodiazépines hypnotiques, prises durant les premiers mois de la grossesse, ont été reliées à des malformations congénitales. De plus, les benzodiazépines hypnotiques prises durant les dernières semaines de la grossesse peuvent endormir le bébé et causer des symptômes de sevrage après la naissance. NE PRENEZ FLURAZEPAM à aucun moment durant la grossesse.

**Avant de prendre FLURAZEPAM avisez votre médecin ou votre pharmacien en cas de :**

- Maladie pulmonaire ou troubles respiratoires.
- Maladie du foie ou des reins.
- Antécédents de dépression et/ou pensées suicidaires ou tentatives de suicide.
- Antécédents de réactions inattendues à l'alcool ou à des sédatifs dans le passé : irritabilité, agressivité, hallucinations, etc.
- Antécédents d'abus ou de dépendance aux drogues ou à l'alcool.
- Grossesse prévue ou en cours.
- Allaitement.
- Consommation d'alcool.
- Prise de médicaments, avec ou sans prescription.
- Intolérance au lactose..

## INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les effets secondaires de FLURAZEPAM peuvent augmenter lorsque le médicament est pris avec : alcool, autres tranquillisants ou somnifères, antihistaminiques sédatifs, narcotiques, anticonvulsivants, antipsychotiques et antidépresseurs ou autres psychotropes pouvant eux-mêmes créer de la somnolence.

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

Les composés inhibant certaines enzymes hépatiques (surtout les cytochromes P450) pourraient amplifier l'activité des benzodiazépines. La cimétidine et l'érythromycine en sont des exemples. Ne prenez pas FLURAZEPAM si vous consommez de l'alcool. NE PRENEZ PAS FLURAZEPAM avec d'autres médicaments sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les benzodiazépines hypnotiques sont des médicaments efficaces relativement sans danger lorsqu'on les utilise pour le traitement à court terme de l'insomnie. L'insomnie peut être de courte durée et répondre à un traitement bref. Les risques et les avantages d'un traitement prolongé devraient être discutés avec votre médecin.

#### Posologie usuelle :

FLURAZEPAM est un médicament sous ordonnance qui peut vous aider à combattre l'insomnie. Suivez bien les instructions de votre médecin sur quand, comment et pour combien de temps vous devriez prendre FLURAZEPAM.

Adultes : La posologie recommandée est de 30 mg au coucher, mais certains patients répondent bien à 15 mg.

Personnes âgées ou patients affaiblis La posologie recommandée au départ est de 15 mg au coucher.

NE PRENEZ PAS FLURAZEPAM s'il ne vous a pas été prescrit.

NE PRENEZ PAS FLURAZEPAM pour plus de 7 à 10 jours sans consulter votre médecin. Si vous avez encore de la difficulté à dormir après avoir fini vos capsules, contactez à nouveau votre médecin.

Il faut administrer la plus faible dose efficace de nitrazépam. NE PRENEZ PAS PLUS QUE LA DOSE PRESCRITE.

Ne prenez pas FLURAZEPAM si vous consommez de l'alcool.

Ne prenez pas FLURAZEPAM si vous ne disposez pas d'une nuit complète de sommeil avant de devoir à nouveau être actif et fonctionnel.

Ne conduisez pas d'automobile et n'utilisez pas d'appareil dangereux avant de savoir de quelle façon FLURAZEPAM vous affecte le lendemain matin.

FLURAZEPAM ne doit pas être utilisé par les enfants de moins de 18 ans.

#### Surdose :

Les manifestations de la surdose de chlorhydrate de flurazépam comprennent somnolence, confusion et coma.

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de FLURAZEPAM ou si quelqu'un d'autre a accidentellement ingéré de votre médicament, contactez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison le plus proche. Si vous n'arrivez à communiquer avec ni l'un ni l'autre, rendez-vous au service des urgences d'un hôpital pour recevoir une assistance médicale, même si vous ne vous sentez pas malade. Montrez au médecin le flacon de capsules.

#### Dose manquée :

Si vous oubliez de prendre vos comprimés de FLURAZEPAM, ne doublez pas la dose pour rattraper la dose manquée. Prenez la prochaine dose au moment prévu.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

#### Effets indésirables courants

Les benzodiazépines hypnotiques peuvent provoquer somnolence, étourdissements, sensation ébrieuse et mauvaise coordination. Il faut user de prudence dans les activités nécessitant beaucoup d'attention (p. ex. : conduite automobile, utilisation d'appareil dangereux) durant le traitement.

NE PRENEZ PAS D'ALCOOL durant votre traitement de FLURAZEPAM. NE PRENEZ PAS FLURAZEPAM avec d'autres médicaments sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Votre degré de somnolence au lendemain de la prise d'un comprimé dépend de votre réponse individuelle et de la vitesse à laquelle votre organisme élimine le médicament. Plus la dose est forte, plus vous risquez de vous sentir endormi le lendemain. Il est donc important de prendre la plus petite dose possible qui vous permet de dormir. Les benzodiazépines à élimination rapide causent moins de somnolence résiduelle, toutefois elles peuvent donner des symptômes de sevrage le lendemain de l'utilisation.

Les personnes âgées ont plus de risque de présenter des effets secondaires. La somnolence excessive, chez les personnes âgées, peut provoquer des chutes et des fractures.

On a rapporté de rares cas de réactions allergiques graves. Les symptômes comprennent : gonflement de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, nausée et vomissements. Consultez d'urgence si de tels symptômes apparaissent après avoir pris FLURAZEPAM.

Effets indésirables liés au sevrage : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tolérance/symptômes de sevrage

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Rare	Réactions inattendues telles que excitation, agitation, hyperactivité, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, crises de colère, psychoses, et comportement violent		*	
	Réaction allergique grave (gonflement de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, nausée et vomissements)			*
	Humeur dépressive, pensées de mort ou de suicide		*	
très rare	Somnambulisme (se lever en dormant et accomplir des activités dont on ne se souvient pas le lendemain.		*	

*Cette liste d'effets secondaires est incomplète. En cas d'effet inattendu en prenant FLURAZEPAM, consultez votre médecin ou votre pharmacien.*

### RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Gardez dans un contenant hermétique opaque, entre 15-30°C.

Garder hors de portée des enfants.

### SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
  - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffetMC Canada, à l'adresse : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*NOTE : Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.*

### POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca) ou [info@prodoc.qc.ca](mailto:info@prodoc.qc.ca).

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Date de révision : 15 juin 2011