

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FLUMAZÉNIL INJECTABLE, USP

(flumazénil)

0,1 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des benzodiazépines

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 15 aout 2014

N° de contrôle de la présentation : 171176

Flumazénil injectable, USP

(flumazénil)

0,1 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des benzodiazépines

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le flumazénil injectable, USP, une imidazobenzodiazépine, est un antagoniste des benzodiazépines qui bloque, par inhibition compétitive, les effets exercés sur le système nerveux central par les substances qui agissent au niveau des récepteurs des benzodiazépines. C'est un antagoniste spécifique car, en expérimentation animale, les effets produits par les substances ne présentant pas d'affinité pour les récepteurs des benzodiazépines (p. ex. les barbituriques, le méprobamate, l'éthanol, les GABA-mimétiques et les agonistes des récepteurs de l'adénosine) n'ont pas été modifiés par le flumazénil. Le flumazénil n'inverse pas les effets des opioïdes sur le système nerveux central.

Après l'administration intraveineuse du flumazénil radiomarqué à des volontaires humains, la distribution de la radioactivité correspondait étroitement à la distribution des récepteurs des benzodiazépines, comme l'a montré la tomographie par émission de positons.

Les effets hypnotiques et sédatifs des benzodiazépines sont rapidement inversés par le flumazénil. Toutefois, les effets résiduels peuvent réapparaître graduellement en l'espace de quelques heures, selon la dose et les concentrations plasmatiques du flumazénil, le temps écoulé depuis l'administration de l'agoniste benzodiazépinique, ainsi que la dose et la demi-vie de l'agoniste benzodiazépinique administré antérieurement. Le flumazénil peut exercer une faible activité agoniste intrinsèque (anticonvulsivante, par exemple), sans pertinence thérapeutique.

Pharmacocinétique

Chez des jeunes hommes volontaires, la pharmacocinétique du flumazénil intraveineux a été linéaire pour une gamme posologique variant de 2 à 100 mg. Une augmentation de la dose de flumazénil s'est accompagnée d'une hausse correspondante de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC : 37 ng/mL•h à 2 mg et 1906 ng/mL•h à 100 mg) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max} : 55 ng/mL à 2 mg et 3332 ng/mL à 100 mg). Toutefois, la demi-vie d'élimination, le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance plasmatique ont été indépendants de la dose pour la gamme posologique étudiée. La demi-vie d'élimination moyenne du flumazénil après l'administration intraveineuse d'une dose unique à des volontaires sains a été d'une heure environ.

Le degré de liaison du flumazénil aux protéines plasmatiques est faible. À des concentrations variant de 24 à 570 ng/mL, le flumazénil était lié aux protéines plasmatiques humaines à un taux d'environ 50 %. L'albumine constitue environ les deux tiers des protéines plasmatiques auxquelles le flumazénil est lié. Le degré de liaison de flumazénil n'a pas été modifié par de fortes concentrations de diazépam (10 µg/mL), et le flumazénil n'a pas eu d'influence sur le degré de liaison du diazépam.

Le flumazénil subit une biotransformation hépatique rapide et importante; moins de 0,2 % de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites du flumazénil identifiés dans l'urine sont l'acide libre et son glycuconjugué.

Chez les volontaires sains, environ 70 % de la dose intraveineuse de flumazénil ont été éliminés dans les deux premières heures suivant l'administration, et 16 % de la dose ont été éliminés au cours des deux heures suivantes. Pratiquement tout le médicament était éliminé au bout de 72 heures, 90 à 95 % de la radioactivité totale se retrouvant dans l'urine, et 5 à 10 % dans les fèces. L'ingestion d'aliments pendant une perfusion intraveineuse de flumazénil entraîne une hausse de la clairance de 50 %, très probablement due à l'augmentation du débit sanguin hépatique qui accompagne un repas.

Le tableau suivant indique les gammes des paramètres pharmacocinétiques moyens dans une série d'études après l'administration intraveineuse de doses uniques de flumazénil.

Sujets	Dose (mg)	Demi-vie d'élimination (t _{1/2β}) (min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (V _{d_{eq}}) (L/kg)	Clairance plasmatique (Cl _p) (L/h)
Hommes volontaires de 23 à 26 ans	2-100	48-55	0,83-0,86	55-57
Hommes volontaires de 28 à 42 ans	2,5	42-72	0,63	41
Volontaires 39 ans	2	46	0,62	74
Cirrhose				
- modérée 45 ans	2	76	0,68	29
- grave 45 ans	2	142	0,85	19
Volontaires 37 ans	1	51	0,91	60
Insuffisance rénale chronique				
- sans dialyse 36 ans	1	38	0,94	75
- avec dialyse 55 ans	1	43	1,07	75
Volontaires (Âge) Hommes :				
20 à 28 ans	2	54	0,87	56
65 à 77 ans	2	66	0,93	56
Femmes :				
24 à 30 ans	2	48	0,96	66
63 à 67 ans	2	54	0,78	44

On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les paramètres de distribution et d'élimination chez 12 personnes âgées (8 hommes et 4 femmes) et 6 jeunes (4 hommes et 2 femmes) volontaires sains après l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg de flumazénil.

Lorsque le flumazénil a été administré conjointement avec le midazolam, le flunitrazépam ou le lormétazépam (trois benzodiazépines), les paramètres pharmacocinétiques du flumazénil n'ont pas été modifiés. De même, la pharmacocinétique des benzodiazépines n'a pas été modifiée par la présence de l'antagoniste flumazénil.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du flumazénil a été modifiée chez les patients cirrhotiques, les patients ayant une atteinte hépatique grave en particulier. La demi-vie d'élimination a été prolongée et la clairance plasmatique a été nettement réduite. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques étant plus faible chez les patients cirrhotiques que chez les sujets sains, les taux de médicament libre sont considérablement plus élevés; ces taux sont passés de 55 % chez les sujets témoins à 64 % chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et à 79 % chez les patients ayant une atteinte hépatique grave. La prudence est de mise lors de l'administration initiale et/ou répétée du flumazénil en présence d'une hépatopathie.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique stable (clairance de la créatinine <10 mL/min), avec ou sans dialyse, la pharmacocinétique du flumazénil est demeurée essentiellement la même.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le flumazénil injectable, USP est indiqué pour annuler ou atténuer les effets exercés par les benzodiazépines sur le système nerveux central. Il peut donc être utilisé en anesthésie et aux soins intensifs dans les situations suivantes :

- pour arrêter l'anesthésie générale induite ou maintenue par les benzodiazépines;
- pour annuler la sédation induite par les benzodiazépines lors de brèves interventions diagnostiques ou thérapeutiques;
- pour diagnostiquer les intoxications délibérées ou accidentelles par les benzodiazépines et/ou pour appuyer les mesures d'appoint utilisées dans le traitement de ces surdosages.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les personnes âgées pourraient être plus sensibles aux effets du flumazénil. Pour une brève description, voir PRÉCAUTIONS – Personnes âgées.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du flumazénil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Le flumazénil injectable est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au flumazénil ou aux benzodiazépines;
- chez les patients épileptiques traités depuis longtemps par des benzodiazépines.

L'annulation brusque de l'effet protecteur des benzodiazépines peut induire des convulsions chez les épileptiques;

- chez les patients qui montrent des signes de surdosage grave par un antidépresseur cyclique (voir PRÉCAUTIONS);
- chez les patients qui ont reçu une benzodiazépine pour le traitement d'une affection susceptible de menacer le pronostic vital (p. ex., pression intracrânienne).

MISES EN GARDE

VU LA COURTE DURÉE D'ACTION DU FLUMAZÉNIL INJECTABLE ET LA POSSIBILITÉ DE DEVOIR RÉPÉTER LES DOSES, UNE SURVEILLANCE ÉTROITE DU PATIENT S'IMPOSE JUSQU'À CE QUE TOUS LES EFFETS POSSIBLES DES BENZODIAZÉPINES SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL AIENT DISPARU.

AVANT D'ADMINISTRER TOUTE BENZODIAZÉPINE OU DU FLUMAZÉNIL, IL FAUT AVOIR À SA DISPOSITION L'OXYGÈNE, LES APPAREILS DE RÉANIMATION ET LE PERSONNEL COMPÉTENT POUR ASSURER LE DÉGAGEMENT DES VOIES AÉRIENNES AINSI QUE LE MAINTIEN DE LA VENTILATION ET DE LA FONCTION CARDIAQUE.

Resédation : Le flumazénil est un inhibiteur compétitif des benzodiazépines au niveau de leurs récepteurs; il ne modifie pas la pharmacocinétique des benzodiazépines. Ainsi, lorsque l'effet du flumazénil disparaît, le patient présente le même degré de sédation qu'il aurait présenté s'il n'avait pas reçu le flumazénil; ce degré de sédation devrait être profond chez les patients ayant reçu ou pris de fortes doses de benzodiazépines à longue durée d'action ou chez les patients se trouvant dans un état critique. Dans une étude clinique menée aux États-Unis sur des cas d'intoxication par des benzodiazépines, il y a eu resédation chez 90 des 133 patients (67,7 %). **Le flumazénil injectable doit donc être administré seulement lorsque les patients peuvent être observés de façon continue au cas où il y aurait réapparition de sédation, de dépression respiratoire ou d'effets résiduels des benzodiazépines.**

Respiration : Lorsqu'on utilise le flumazénil injectable, USP, en anesthésie à la fin d'une intervention chirurgicale, on ne doit l'administrer qu'après avoir complètement annulé les effets du blocage neuromusculaire et assuré la surveillance étroite de l'effet dépresseur des analgésiques opiacés sur la respiration. Après avoir bloqué l'effet de la benzodiazépine avec le flumazénil injectable, USP, il se peut que l'on doive prendre des mesures – comme dégager les voies aériennes et assurer une ventilation assistée – afin de contrer tout effet dépresseur résiduel sur la respiration produit par les benzodiazépines et d'autres agents, comme les opiacés.

La capacité du flumazénil d'annuler la dépression respiratoire induite par les benzodiazépines est équivoque; dans certaines études, les effets résiduels des benzodiazépines sur la respiration étaient encore présents après l'annulation de la sédation.

Convulsions : Il faut éviter les injections intraveineuses rapides chez les patients traités depuis longtemps par les benzodiazépines ou recevant de fortes doses de benzodiazépines, car le

flumazénil injectable, USP, peut déclencher des symptômes de sevrage (p. ex., convulsions, agitation, anxiété, labilité émotionnelle ainsi que légère confusion et distorsions sensorielles). Des convulsions ont été signalées dans des cas connus d'épilepsie ou d'atteinte hépatique grave, en particulier après un traitement prolongé par des benzodiazépines ou en présence d'un surdosage mixte. Dans la plupart des cas, les convulsions associées à l'administration du flumazénil ont nécessité un traitement et ont été maîtrisées avec succès à l'aide de benzodiazépines, de la phénytoïne ou de barbituriques.

PRÉCAUTIONS

Général : Chez les patients à haut risque (p. ex., ceux traités par les benzodiazépines depuis longtemps, ou en présence de signes d'un surdosage par des antidépresseurs cycliques), on doit sous-peser les avantages d'annuler la sédation induite par les benzodiazépines et les inconvénients d'un réveil rapide.

La douleur postopératoire doit être prise en considération. Après une chirurgie lourde, il peut être préférable de maintenir un certain degré de sédation.

Le flumazénil injectable, USP, n'est pas recommandé pour le traitement de la dépendance aux benzodiazépines ni pour celui des syndromes de privation prolongée de benzodiazépines.

Anxiété et trouble panique : La posologie de flumazénil injectable, USP, doit être adaptée soigneusement chez les patients souffrant d'anxiété préopératoire ou ayant des antécédents d'anxiété chronique ou épisodique. Chez les patients anxieux, particulièrement chez les patients présentant une coronaropathie, il est préférable de maintenir un certain degré de sédation durant tout le début de la période postopératoire plutôt que de provoquer le réveil complet.

On a signalé que le flumazénil provoquait des crises de panique chez des patients ayant des antécédents de trouble panique.

Instructions aux patients sortant de l'hôpital : Les patients qui ont reçu du flumazénil injectable, USP dans le but de neutraliser les effets sédatifs des benzodiazépines doivent être avisés, par écrit dans la mesure du possible, de ne pas conduire de véhicules, de ne pas opérer de machines et de ne pas s'engager dans des activités exigeantes du point de vue physique ou mental pendant 24 heures ou jusqu'à ce que les effets des benzodiazépines se soient complètement dissipés, puisque les effets des benzodiazépines peuvent revenir. Les patients doivent aussi être avertis de ne pas consommer d'alcool ni de médicaments non prescrits par leur médecin jusqu'à ce que les effets des benzodiazépines aient disparu.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du flumazénil chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées : En l'absence de données sur l'emploi de flumazénil chez les personnes âgées, on doit garder à l'esprit que cette population est généralement plus sensible aux effets des médicaments et doit être traitée avec précaution.

Grossesse et allaitement : Bien que les études chez l'animal n'aient mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène (voir REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE), le flumazénil injectable, USP, ne doit être utilisé durant la grossesse que si le médecin traitant juge que les avantages possibles pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

On ne sait pas si le flumazénil passe dans le lait humain. Pour cette raison, l'allaitement doit être interrompu pendant 24 heures lors de l'administration de flumazénil injectable, USP.

Insuffisance hépatique : Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, l'élimination de flumazénil peut être retardée. La prudence est de mise lors de l'administration initiale et/ou répétée du flumazénil en présence d'une hépatopathie (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance hépatique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des convulsions ont été signalées dans des cas connus d'atteinte hépatique grave, en particulier après un traitement prolongé par des benzodiazépines ou en présence d'un surdosage mixte.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Maladie respiratoire : Dans le cas des patients atteints d'une maladie pulmonaire grave et chez lesquels les benzodiazépines provoquent une grave dépression respiratoire, il vaudrait mieux opter pour une ventilation assistée comme traitement primaire plutôt qu'administrer le flumazénil.

Infarctus myocardique aigu ou arythmies cardiaques : Le flumazénil fait disparaître brusquement les effets des benzodiazépines. Il peut en résulter une augmentation du tonus sympathique, ce qui peut accroître l'instabilité électrique cardiaque. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre du flumazénil injectable, USP, dans des cas d'infarctus du myocarde ou d'arythmies cardiaques.

Patients sous benzodiazépines ayant une hypertension intracrânienne (p. ex. traumatisme crânien, tumeur cérébrale, hémorragie intracrânienne) : Chez les patients ayant une pression intracrânienne élevée, le flumazénil peut accroître davantage la pression intracrânienne et réduire la pression de perfusion cérébrale ou provoquer des convulsions. Le flumazénil doit être utilisé avec beaucoup de prudence chez ces patients et uniquement par des praticiens préparés à faire face aux complications qui pourraient survenir.

Surdosage mixte : Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on utilise le flumazénil injectable, USP, dans les cas de surdosage par plusieurs substances, car les effets toxiques (arythmie et convulsions) d'autres psychotropes, notamment des antidépresseurs cycliques, peuvent augmenter à mesure que les effets des benzodiazépines se dissipent.

On doit évaluer les patients à la recherche des signes et des symptômes (végétatifs, neurologiques ou cardiovasculaires) d'une intoxication par les antidépresseurs cycliques. On

peut utiliser un ECG diagnostique pour confirmer la présence de ces agents; une durée de QRS de 0,1 seconde ou plus indique une intoxication grave par les antidépresseurs cycliques, qui doit être traitée de la façon appropriée. Selon la mesure dans laquelle l'intoxication est imputable aux benzodiazépines, le flumazénil injectable, USP, pourra être utilisé ou non.

Patients à l'unité soins intensifs: Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du flumazénil injectable, USP, à des patients de l'unité de soins intensifs à cause du risque accru de dépendance non reconnue aux benzodiazépines chez ces patients. Le flumazénil peut provoquer des convulsions chez les patients ayant une physico-dépendance aux benzodiazépines (voir MISES EN GARDE - Convulsions).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions avec des agents exerçant un effet dépressur sur le système nerveux central autres que des benzodiazépines n'ont pas fait l'objet d'études particulières.

Le flumazénil bloque les effets exercés par les benzodiazépines sur le système nerveux central en entrant en compétition avec elles au niveau de leurs récepteurs; le flumazénil neutralise également les effets des agents non benzodiazépiniques, comme la zopiclone, les triazolopyridazines et d'autres, qui agissent par l'intermédiaire des récepteurs des benzodiazépines. Toutefois, le flumazénil ne peut annuler les effets des médicaments qui ne présentent pas d'affinité pour les récepteurs des benzodiazépines, notamment les effets des opioïdes.

La pharmacocinétique du flumazénil n'est pas modifiée par la présence de benzodiazépines; de même, le flumazénil ne modifie pas la pharmacocinétique des benzodiazépines.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Le flumazénil est généralement bien toléré. Des nausées et des vomissements ont été observés lors de l'emploi postopératoire de flumazénil, surtout lorsque des opiacés avaient été administrés. Des bouffées de chaleur ont également été signalées. Si le patient se réveille trop rapidement, il peut devenir agité, anxieux et craintif. La tension artérielle et la fréquence cardiaque peuvent aussi augmenter temporairement.

Des injections excessives ou rapides de flumazénil peuvent induire des symptômes de sevrage benzodiazépinique, comme des crises d'angoisse, de la tachycardie, des étourdissements et de la transpiration, chez les patients traités depuis longtemps par des benzodiazépines.

Bien que l'expérience clinique avec le flumazénil soit limitée, des convulsions et de l'arythmie ont été notées dans des cas de physico-dépendance aux benzodiazépines ou de surdosage par plusieurs substances, surtout en présence d'antidépresseurs tricycliques.

On a signalé que le flumazénil provoquait des crises de panique chez des patients ayant des

antécédents de trouble panique.

Le tableau suivant résume les effets indésirables dont l'incidence a été supérieure à 1 %.

Événements cliniques indésirables ayant une incidence > 1 %

Système	Manifestations indésirables	Fréquence (%)	
		Anesthésie générale/Sédation n= 7365	Surdosage connu ou soupçonné par des benzodiazépines n= 764
Nerveux central	Agitation	0,2	5,8
	Pleurs / Larmes	0,5	3,5
	Maux de tête	0,5	1,6
	Anxiété / Sensation d'anxiété	0,3	1,4
	Convulsions	-	1,3
	Étourdissements	1,4	1,2
Digestif	Nausées	4,3	2,2
	Vomissements	2,6	2,0
Cardiovasculaire	Hypertension	0,1	1,4
	Tachycardie	0,1	1,2
Divers	Tremblements / Sensation de froid / Frissons	0,5	1,2

Les autres événements cliniques indésirables signalés ayant une incidence < 1 % sont les suivants :

Cardiovasculaires

Extrasystoles ventriculaires, arythmie, palpitations, bradycardie, bouffées de chaleur, hypotension, douleurs thoraciques.

Respiratoires

Dyspnée, hypopnée, congestion nasale, toux, sensation de suffocation subjective.

SNC/Neuromusculaires

Tressautement, crainte, nervosité, instabilité psychomotrice, excitation, agressivité, colère, euphorie, hallucinations, vertige, confusion, fatigue/somnolence, dépression, mouvements involontaires/spontanés, tremblements, mouvements de la bouche, tétanie, trouble de la parole.

Digestifs

Salivation, sécheresse de la bouche, hoquet.

Dermatologiques

Urticaire, prurit.

Divers

Douleurs, réaction allergique, strabisme, transpiration.

Tolérance locale

Lors des essais cliniques, on a signalé une douleur légère ou modérée au point d'injection chez 2,5 % des patients ainsi que de la rougeur chez 1,3 % des patients une heure après l'administration de flumazénil.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Une dose de 100 mg de flumazénil administrée par voie intraveineuse à des volontaires sains n'a pas entraîné de symptômes d'intoxication. L'annulation de la sédation ou de l'anesthésie générale induite par des doses excessives de flumazénil injectable, USP, peut entraîner des symptômes de sevrage benzodiazépinique, tels que l'anxiété, l'agitation, une tonicité accrue, l'hyperesthésie et parfois des convulsions.

Le nombre de cas de surdosage aigu par le flumazénil chez les humains est très limité. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les cas d'intoxication par le flumazénil. Le traitement d'un surdosage par le flumazénil injectable, USP, devrait consister en mesures d'appoint générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. On a pu maîtriser avec succès les convulsions associées à l'administration de flumazénil à l'aide de benzodiazépines, de phénytoïne ou de barbituriques (voir MISES EN GARDE - Convulsions).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LE FLUMAZÉNIL INJECTABLE, USP, DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE PAR UN MÉDECIN AYANT DE L'EXPÉRIENCE EN ANESTHÉSIOLOGIE

Le flumazénil injectable, USP est contre-indiqué chez les patients épileptiques traités depuis longtemps par des benzodiazépines. L'annulation brusque de l'effet protecteur des benzodiazépines peut induire des convulsions chez les épileptiques.

La prudence est de mise lors de l'administration initiale et/ou répétée en présence d'une hépatopathie, car l'élimination de flumazénil risque d'être retardée chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Insuffisance hépatique).

On doit toujours adapter la posologie du flumazénil injectable, USP à chaque cas selon la réponse désirée pour éviter un réveil brusque. Il faut particulièrement faire preuve de prudence chez les patients présentant une physico-dépendance aux benzodiazépines, les patients intoxiqués ayant pris plusieurs substances ou médicaments différents et les patients sujets à l'anxiété. Dans les unités de soins intensifs, chez les patients traités par de fortes doses de benzodiazépines ou traités depuis longtemps, les injections de flumazénil injectable selon une posologie individualisée, administrées lentement, ne devraient pas causer de syndromes de

sevrage (voir PRÉCAUTIONS). Si des symptômes imprévus surviennent, on peut administrer du diazépam ou du midazolam en ayant soin d'ajuster la posologie en fonction de la réponse du patient.

D'autres mesures de réanimation peuvent être entreprises parallèlement à l'administration de flumazénil (voir Surdosage connu ou soupçonné par des benzodiazépines).

Le flumazénil injectable, USP, est compatible avec une solution aqueuse de dextrose à 5 % et une solution normale salée. Si le flumazénil injectable, USP, est prélevé dans une seringue ou mélangé avec l'une de ces solutions, on doit le jeter après 24 heures (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

Annulation de l'anesthésie générale et de la sédation

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg administrée par voie intraveineuse en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu au bout de 60 secondes, une deuxième dose de 0,1 mg peut être injectée. Ce geste peut être répété au besoin à intervalles de 60 secondes, la dose totale maximale étant de 1 mg. La dose habituelle est de 0,3 à 0,6 mg.

Surdosage connu ou soupçonné par des benzodiazépines

Il faut prendre les mesures nécessaires pour surveiller les signes vitaux du patient et instaurer un traitement d'appoint approprié en fonction de l'état clinique du patient. Il se peut qu'un traitement symptomatique soit nécessaire, notamment en présence d'effets cardiorespiratoires ou d'effets sur le système nerveux central. Le flumazénil injectable, USP, est prévu comme traitement d'appoint, non de remplacement, des mesures instituées pour traiter un surdosage (p. ex., dégagement des voies aériennes, respiration assistée, accès et assistance circulatoires, décontamination interne à l'aide de charbon activé et éventuellement d'un lavage gastrique, et évaluation clinique adéquate).

Pour annuler les effets sédatifs excessifs des benzodiazépines dans les cas de surdosage, on doit ajuster la posologie de flumazénil de la façon décrite ci-dessous jusqu'à ce que le patient réponde clairement ou jusqu'à ce qu'on ait atteint la dose maximale recommandée.

La dose initiale recommandée est de 0,3 mg administrée par voie intraveineuse en 30 secondes. Cette dose initiale est suivie d'une série d'injections de 0,3 mg, chaque injection étant administrée en 30 secondes à intervalles de 60 secondes. La dose maximale recommandée est de 2,0 mg.

Si l'état de conscience et la fonction respiratoire du patient ne présentent pas une nette amélioration après l'administration répétée d'injections de flumazénil, il y a lieu de supposer que l'intoxication n'est pas causée par des benzodiazépines.

En cas de somnolence, une perfusion intraveineuse à la vitesse de 0,1 à 0,4 mg/h peut se révéler utile. La vitesse de perfusion doit être adaptée à chaque cas selon le niveau de vigilance souhaité.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

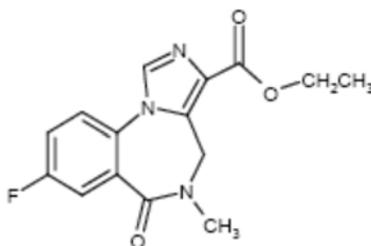
Nom propre : Flumazénil

Code : Ro 15-1788

Nom chimique :

- (1) 4*H*-Imidazo[1,5- α][1,4]benzodiazépine-3-acide carboxylique, 8- fluoro-5,6-dihydro-5-méthyle-6-oxo, ester éthylique
- (2) 8-fluoro-5,6-dihydro-5-méthyle-6-oxo-4*H*-imidazo[1,5- α][1,4]-benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₄FN₃O₃

Masse moléculaire : 303,29 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé

Solubilité : Il est très soluble dans le dichlorure de méthane, légèrement soluble dans l'alcool méthylique, peu soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1 N et pratiquement insoluble dans l'eau.

Point de fusion : 198-202°C

pH : Le flumazénil est pratiquement insoluble dans l'eau, le pH ne peut donc être mesuré.

pKa : 1,7 (dans une base faible)

Composition : Chaque mL de flumazénil injectable contient : flumazénil 0,1 mg, méthylparabène 1,8 mg et propylparabène 0,2 mg comme agents de conservation, chlorure de sodium pour isotonicité, édétate disodique 0,1 mg, acide acétique 0,1 mg, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH, et eau pour injection.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Flumazénil injection doit être conservé entre 15 et 30°C. Protéger de la lumière. Jeter 28 jours après la première utilisation.

Stabilité et conservation des solutions diluées

Le flumazénil injectable peut être dilué avec une solution 0,9 % chlorure de sodium ou 5 % dextrose. Si le flumazénil injectable est prélevé dans une seringue ou mélangé avec l'une de ces solutions, on doit le jeter après 24 heures.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La fiole de 5 mL de flumazénil injectable USP à 0,1 mg/mL contient une solution limpide et incolore libre de toute particule visible dans une fiole tubulaire au plomb de Type I de 5 mL USP munie d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle omniflex gris de 20 mm [Prêt pour la stérilisation] et d'une capsule amovible en aluminium rouge de 20 mm.

La fiole de 10 mL de flumazénil injectable USP à 0,1 mg/mL contient une solution limpide et incolore libre de toute particule visible dans une fiole tubulaire au plomb de Type I de 10 mL USP munie d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle omniflex gris de 20 mm [Prêt pour la stérilisation] et d'une capsule amovible en aluminium rouge de 20 mm.

Flumazénil injection 0,1 mg/mL est disponible en fioles multidoses de 5 mL et 10 mL, boîtes de 5.

Bouchon sans latex - Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

PHARMACOLOGIE

Études sur les récepteurs

Dans des études de liaison *in vitro* utilisant du flumazénil tritié, antagoniste des benzodiazépines, ou du clonazépam tritié, agoniste benzodiazépinique, comme ligands radioactifs, divers agonistes des récepteurs des benzodiazépines ont présenté une puissance très similaire pour ce qui est d'inhiber la liaison de l'un ou de l'autre de ces ligands.

Ligand	CI ₅₀ (nmol/l)	
	Liaison du flumazénil tritié	Liaison du clonazépam tritié
Agonistes		
Clonazépam	1,4	1,2
Flunitrazépam	4,8	5,1
Diazépam	19,5	13,5
Zopiclone	50	46
Antagoniste		
Flumazénil	1,3	2,0

Le flumazénil a aussi évincé le flunitrazépam tritié dans des conditions *in vivo*. La DE_{50} a été de 4,0 mg/kg lorsque des souris ont été sacrifiées 15 minutes après l'administration orale de flumazénil. Les études autoradiographiques ont révélé que le flunitrazépam tritié se lie aux récepteurs des benzodiazépines, tant centraux que périphériques, alors que le flumazénil tritié se lie uniquement aux récepteurs centraux des benzodiazépines. Cette observation indique que le flumazénil inhiberait uniquement les effets des benzodiazépines médiés par le système nerveux central.

Même si le flumazénil interagit avec le même nombre de sites récepteurs des benzodiazépines que les benzodiazépines, le mode d'interaction de l'antagoniste et celui des agonistes diffèrent. Dans des conditions modifiant l'affinité du récepteur pour les agonistes, aucune modification de la liaison du flumazénil tritié n'a été observée. Pour être plus précis, (a) en présence de GABA, l'affinité du récepteur des benzodiazépines pour les agonistes augmente, mais elle demeure la même pour le flumazénil; (b) en présence de photomarquage d'affinité, l'affinité du récepteur des benzodiazépines pour les agonistes diminue, mais elle reste la même pour le flumazénil.

En conclusion, à l'instar des agonistes benzodiazépiniques, le flumazénil interagit avec les récepteurs centraux des benzodiazépines en concentrations nanomolaires; l'inhibition de la liaison de l'agoniste par le flumazénil est compétitive. Contrairement aux agonistes, le flumazénil est insensible au GABA ou au photomarquage induisant des modifications dans l'affinité du récepteur.

Activité Antagoniste Benzodiazépinique

Le flumazénil antagonise fortement les effets pharmacologiques de diverses benzodiazépines, médiés par le système nerveux central. Dans le tableau suivant, seules les doses efficaces minimales sont indiquées, mais les effets exercés par le flumazénil sont fonction de la dose.

Antagonisme des benzodiazépines dans des études neurologiques et comportementales

Test effectué (espèce)	Benzodiazépine		Flumazénil	
	Effet	Dose (mg/kg)	Effet	Dose efficace minimale (mg/kg)
Test de la traction (souris)	relaxation musculaire	diazépam 3 IP	annulation	0,2 PO (DE ₅₀)
Convulsions induites par le pentylènetétrazole (souris)	antagonisme des convulsions	diazépam 5 IP	annulation	2,8 PO (DE ₅₀ à 15 min). 7,0 PO (DE ₅₀ à 45 min).
Perte du réflexe de redressement induite par l'hexobarbital (souris)	potentialisation	méclonazépam 1 IP	annulation	3 PO
Activité locomotrice (rats)	hypomotilité	diazépam 30 PO	annulation	30 PO
Comportement en champ libre (rats)	réduction de l'exploration et du redressement	méclonazépam 10 PO	annulation	1 PO
Comportement conflictuel (rats)	atténuation des conflits	diazépam 5 PO	annulation	10 PO
Observation comportementale (chiens)	ataxie	méclonazépam 3 PO	prévention	10 PO
		méclonazépam 10 PO	annulation	30 PO
Observation comportementale (singes écureuils)	sédation, anesthésie	flunitrazépam 3 IV	annulation	1 PO
		midazolam 10 IV	annulation	0,3 IV
Cognition (souris)	induction de l'amnésie antérograde	triazolam 1 PO	annulation	10 PO
Études électrophysiologiques «encéphale isolé» (rats)	diminution des décharges électriques dans plusieurs régions centrales	midazolam 0,1 – 10 µmol/kg IV (0,3 – 3 mg/kg)	rétablissement des décharges électriques	10 µmol/kg IV (3 mg/kg)
Dissection transversale de la moelle épinière (chats)	augmentation et prolongation des potentiels des racines postérieures	méclonazépam 0,1 IV	prévention et annulation	1 IV
Étude sur la respiration (lapins)	diminution de la ventilation-minute et de la fréquence respiratoire	diazépam 0,1 IV	annulation	0,1 IV
		flunitrazépam 0,03 IV	annulation	0,1 IV

La capacité du flumazénil de neutraliser les agonistes benzodiazépiniques est spécifique à cette classe de médicaments. Les effets myorelaxants, anticonvulsivants et anticonflits du phénobarbital, du méprobamate et de l'éthanol n'ont pas été inhibés par le flumazénil. Le flumazénil n'a également pas modifié l'amnésie antérograde induite par la scopolamine ou l'hypercapnie ni la dépression respiratoire induite par la morphine.

Sevrage induit par le flumazénil

Administré par voie IV, IM ou orale, le flumazénil a induit des manifestations typiques de sevrage benzodiazépinique chez la souris, le rat, le chat et le singe écureuil, après l'administration prolongée de benzodiazépines (12 à 35 jours). Les symptômes ont été les suivants : vomissement, vocalisation, tremblements, rigidité et convulsions. Le type et l'intensité des symptômes de sevrage ont été fonction de la dose, de la durée du traitement par la benzodiazépine ainsi que du temps écoulé entre l'administration de la dernière dose de la benzodiazépine et l'administration du flumazénil.

Activité intrinsèque

Le flumazénil n'a pas modifié le comportement normal chez le rat, le chien ou le singe écureuil à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg. De la même façon, l'activité motrice, le comportement d'évitement conditionné, le comportement conflictuel chez le rat et le comportement d'évitement continu chez le singe écureuil sont demeurés les mêmes lorsque le flumazénil a été administré à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg par voie orale. Ces observations indiquent que le flumazénil est dépourvu de l'activité agoniste des benzodiazépines à des doses qui sont considérablement supérieures aux doses présentant une activité antagoniste.

Activité Agoniste Inverse

Un groupe de ligands des récepteurs des benzodiazépines, appartenant à la classe des « agonistes à effet inverse » exercent des effets opposés aux effets des agonistes des récepteurs des benzodiazépines; ces ligands entraînent notamment des convulsions et de l'anxiété dans des modèles animaux.

Le flumazénil n'a pas induit de convulsions, sauf à des doses sublétales; il a toutefois présenté une faible activité anxiogène dans plusieurs modèles animaux de comportement, notamment dans les tests d'« interactions sociales » et d'« aversion spatiale conditionnée », ainsi que dans diverses situations de conflit. Les doses actives se sont échelonnées entre 4 et 30 mg/kg et ont été administrées par voie intrapéritonéale ou orale.

Effets cardiovasculaires

Chez le rat spontanément hypertendu (dose maximale de 100 mg/kg par voie orale) et le chien présentant une hypertension d'origine rénale (dose maximale de 30 mg/kg par voie orale), le flumazénil n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle ni sur la fréquence cardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité Aigue

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg /kg)	Symptômes
IV	Souris	Mâles	159-168	Des morts, précédées de convulsions toniques-cloniques, sont survenues dans les 30 minutes suivant l'administration. Les animaux survivants étaient hypoactifs, et on a observé chez eux une dépression respiratoire et une augmentation du tonus musculaire.
		Femelles	132-159	
Rats	Mâles	119-134		
	Femelles	161-182		
IP	Souris	Mâles	>2000	Des morts sont survenues dans les trois jours suivant l'administration. La plupart des animaux étaient hypoactifs et présentaient une catatonie, des tremblements, de la salivation, des larmolements et une dépression respiratoire.
		Femelles	1500	
Rats	Mâles	2200		
	Femelles			
SC	Souris	Mâles et Femelles	>1000	
PO	Souris	Mâles	2500	
		Femelles	1300	
	Rats	Mâles et Femelles	4200	
		Lapins	Mâles et Femelles	

Toxicité de doses intraveineuses croissantes chez le chien

Trois groupes de quatre chiens (2/sexe) ont reçu (a) du flumazénil à des doses de 0,01, 0,03, 0,1 et 0,3 mg/kg; (b) des doses croissantes du véhicule (0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mL/kg) et (c) des volumes équivalents de solution physiologique salée. Les chiens ont reçu le flumazénil deux fois par semaine pendant une période de deux semaines. Tous les chiens ont survécu à l'administration de doses croissantes de flumazénil et ont été pratiquement asymptomatiques tout au long de l'étude. Le flumazénil n'a pas modifié le poids corporel, l'apport alimentaire ni les paramètres hématologiques ou biochimiques.

Toxicité à long terme

1. Deux semaines (voie IV) - rats

Du flumazénil a été injecté par voie intraveineuse dans la veine de la queue de rats (8/sexe/groupe) à des doses de 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour.

On a noté une irritation tissulaire, importante et reliée à la dose, au point d'injection. À la faible posologie, la tolérance locale a été acceptable. À la posologie moyenne, la queue de tous les rats était enflée et rouge, et ce, de la troisième dose jusqu'à la fin de l'étude. À la posologie élevée, l'intolérance au point d'injection était grave. On a noté des hématomes chez cinq des huit mâles et chez une femelle. Deux des huit mâles ayant reçu la forte dose présentaient une ulcération à la queue; le médicament a dû être administré par voie intrapéritonéale le cinquième jour chez trois mâles. En général, les femelles ont mieux toléré le traitement. Des saignements prononcés au point d'injection ont aussi été notés

chez la plupart des animaux ayant reçu la dose moyenne ou la dose élevée, et ce, à partir du cinquième jour de l'étude.

À la dose de 10 mg/kg, les mâles traités ont pris du poids plus lentement que les mâles du groupe témoin; on considère que cet effet a été fonction de la dose. L'effet similaire noté chez les femelles était équivoque.

2. Deux semaines (voie orale) - rats

Du flumazénil a été administré par gavage à des rats (8/sexe/groupe) à des doses de 0, 5, 25 et 150 mg/kg/jour. Le médicament a été administré pendant 15 jours consécutifs chez les femelles et pendant 16 jours consécutifs chez les mâles.

Le flumazénil n'a présenté aucun effet toxique aux doses étudiées.

3. Deux semaines (voie IV) - chiens

On a injecté du flumazénil par voie IV à des beagles (2/sexe/groupe) à des doses de 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour.

La posologie moyenne a entraîné de la somnolence; la posologie élevée a causé de la somnolence et de l'ataxie. Ces deux effets ont été observés après l'administration. Au cours de l'étude, on a noté le développement d'une légère tolérance à ces effets.

Les injections ont été mal tolérées chez les chiens recevant 10 mg/kg de flumazénil, ce qui s'explique par le durcissement et la thrombose des veines et la forte réaction de défense des animaux.

À la posologie élevée, le nombre de réticulocytes était significativement plus élevé durant la deuxième semaine de l'étude comparativement au groupe témoin. Le nombre de plaquettes a diminué chez tous les groupes traités par rapport aux valeurs de départ, mais les modifications n'ont pas été fonction de la dose. Une hausse statistiquement significative du poids relatif du foie a été notée chez le groupe recevant la dose élevée; on considère que cet effet était relié au traitement.

4. Deux semaines (voie orale) - chiens

On a administré du flumazénil sous forme de capsules à des beagles (2/sexe/groupe) à des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour pendant 15 jours consécutifs.

On a noté une légère diarrhée à la dose de 20 mg/kg et une diarrhée importante (parfois sanguinolente) à la dose de 80 mg/kg. Le poids moyen de la rate était plus faible et le poids moyen du foie était plus élevé chez tous les chiens traités par le flumazénil. Au moment de l'autopsie, la muqueuse du côlon des animaux ayant reçu la forte dose présentait plus de circonvolutions que celle des sujets témoins.

5. Quatre semaines (voie IV) – rats

Du flumazénil a été injecté par voie IV dans la veine de la queue de rats (12/sexe/groupe) à des doses de 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour.

La tolérance locale au point d'injection a été médiocre et le degré d'œdème et de douleur

a été fonction de la dose. Pour les animaux recevant la forte dose, on a dû passer de la voie intraveineuse à la voie intrapéritonéale environ quinze jours après le début de l'étude.

Chez les mâles, l'atténuation du gain pondéral était fonction de la dose. Même si les valeurs moyennes sont demeurées dans les limites normales, on a noté une baisse, reliée à la dose, du nombre de leucocytes chez les mâles à la semaine 4. La baisse observée chez le groupe recevant la forte dose était statistiquement significative. Les poids relatif et absolu du foie ont augmenté chez les femelles ayant reçu la forte dose. On a noté une périlymphadénite chez les mâles et les femelles ayant reçu la forte dose; cet effet peut être imputable aux injections intrapéritonéales. Une femelle recevant la forte dose a présenté des modifications dégénératives modérées de la rétine.

6. Quatre semaines (voie IV) - chiens

Du flumazénil a été injecté par voie IV à des beagles (2/sexe/groupe) à des doses de 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour.

À la posologie moyenne, on a noté de la sédation; à la posologie élevée, on a observé de la sédation et de l'ataxie. Il n'y a pas eu développement d'une tolérance à ces effets. Le nombre de leucocytes a légèrement diminué. Les valeurs moyennes étaient dans les limites normales; chez quelques chiens toutefois, ces valeurs ont diminué sous la normale. La tolérance locale (point d'injection) a été médiocre dans les groupes recevant la forte dose comme l'ont montré les scores élevés d'inflammation.

7. Treize semaines (voie orale) - rats

Par incorporation aux aliments, on a administré du flumazénil à des rats (18/sexe/groupe) à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg/jour.

Chez les femelles, le poids du foie a légèrement augmenté chez le groupe ayant reçu la forte dose, et le poids de la thyroïde a légèrement diminué, la diminution étant reliée à la dose.

8. Treize semaines (voie orale) - chiens

Du flumazénil a été administré sous forme de capsules à des beagles (3/sexe/groupe), sept jours par semaine, à des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour.

On a noté une légère sédation, qui a duré de 1 à 3 heures après l'administration, chez le groupe recevant la forte dose; il n'y a pas eu apparition d'une tolérance à cet effet. À la posologie élevée, le gain pondéral était quelque peu atténué par rapport aux sujets témoins. À la semaine 12, on a noté une accélération de la fréquence cardiaque chez les chiens recevant la forte dose par rapport aux valeurs de départ de ce groupe et aux sujets témoins. On a noté une diminution, reliée à la dose, des poids absolu et relatif de la rate.

9. Douze mois (voie orale) - rats

Par incorporation aux aliments, on a administré du flumazénil à des rats (20-30/sexe/groupe) à des doses de 0, 6, 20 et 125 mg/kg/jour. Au milieu de l'étude, soit après six mois, on a sacrifié 10 rats témoins (5/sexe) et 10 rats du groupe recevant la forte dose (5/sexe).

Les valeurs de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite étaient légèrement plus faibles chez les mâles traités que chez les sujets témoins, et ce, tout au long de l'étude. Chez les femelles, ces paramètres étaient plus faibles seulement à six mois.

À six mois, on a noté une hausse significative des poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles recevant la forte dose et du poids du foie chez les femelles recevant la forte dose. L'évaluation histopathologique a révélé une congestion hépatique, légère à modérée, chez toutes les femelles ayant reçu la forte dose. À douze mois, les poids absolu et relatif de la thyroïde étaient légèrement plus faibles chez les mâles ayant reçu la dose faible ou la dose moyenne, mais plus élevés chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Le poids du foie et les observations histopathologiques ont été similaires chez les rats traités et les rats témoins.

Études sur le pouvoir mutagène

Le flumazénil n'a pas présenté d'activité mutagène selon six des sept tests effectués en vue d'évaluer le pouvoir mutagène (test d'Ames, test de culture en présence du produit, mutation génique, pouvoir clastogène *in vivo* et *in vitro* et réparation *in vivo* de l'ADN). Dans un essai sur la synthèse imprévue d'ADN, on a noté une incorporation imprévue, liée à la dose, de la thymidine tritiée dans l'ADN nucléaire des hépatocytes des rats après un traitement par le flumazénil à des concentrations de 252, 504 et 1 010 µg/mL pendant dix-huit heures. Toutefois, la hausse n'a pu être mise en évidence qu'à des concentrations de la substance qui étaient cytotoxiques. Comme aucun effet n'a été noté en l'absence de cytotoxicité, on ne peut exclure la possibilité d'interactions entre l'effet cytotoxique et les effets causant des dommages à l'ADN, entraînant le processus de réparation.

Reproduction et Tératologie

1. Fertilité et performance reproductrice générale

Dans une étude de segment I, du flumazénil a été administré par gavage à des rats à des doses de 0, 15, 45 et 125 mg/kg/jour. Trente-deux mâles par groupe ont été traités pendant 10 semaines avant l'accouplement et durant la période d'accouplement. Le traitement de 32 femelles par groupe a commencé deux semaines avant l'accouplement et s'est poursuivi durant les périodes de gestation et de lactation. Aucune mortalité et aucun effet indésirable n'ont été observés chez les parents.

Le succès de l'accouplement, la durée de la gestation et l'issue de la gestation n'ont pas été modifiés par le traitement ni chez les parents ni chez la génération F₁.

Les paramètres gestationnels, comme le nombre de corps jaunes, le taux d'implantation, le taux de résorption et le nombre d'animaux nés vivants, étaient comparables aux données des témoins concurrents et des témoins historiques pour les parents et la génération F₁.

Le gain pondéral des rats F₁ était normal chez les groupes recevant la dose faible ou la dose moyenne, mais il était légèrement plus faible chez le groupe recevant la forte dose. Cette baisse est devenue statistiquement significative au moment du sevrage (lactation, jour 23). La viabilité des rats des générations F₁ et F₂ n'a pas été modifiée par le traitement.

2. Tératologie - rats

Dans une étude de segment II, du flumazénil a été administré par gavage à des rats à des doses de 0, 15, 50 et 150 mg/kg/jour. Le médicament à l'étude a été administré à 40 femelles accouplées par dose du jour 7 au jour 16 de la gestation inclusivement; les sujets témoins ont reçu un volume similaire de véhicule. L'étude comprenait l'élevage de la progéniture jusqu'au moment du sevrage afin de déterminer les effets postnatals du flumazénil administré durant la période prénatale.

Le gain pondéral des mères n'a pas été modifié, et aucun effet indésirable n'a été noté sur les divers paramètres de la reproduction (c'est-à-dire le taux de résorption, le nombre de fœtus morts, le poids corporel moyen des fœtus, la longueur moyenne de la tête à la croupe et la durée de la période de gestation). Durant la période postnatale, le poids corporel des ratons a augmenté uniformément dans tous les groupes traités, et l'incidence de la mortalité des ratons n'a pas augmenté dans aucun des groupes traités.

Des examens externes ainsi que des examens du squelette et des tissus mous des fœtus n'ont mis en évidence aucun effet tératogène relié au traitement. Cinq fœtus d'une seule portée dans le groupe recevant la forte dose ont présenté des anomalies squelettiques multiples (c'est-à-dire os longs déformés, faiblement ossifiés et raccourcis au niveau des membres antérieurs et postérieurs, orteils manquants et tête plus grosse que la normale).

3. Tératologie - lapins

Dans une étude de segment II, du flumazénil a été administré par gavage à des lapins à des doses de 0, 15, 50 et 150 mg/kg/jour. Le médicament à l'étude a été administré à 20 femelles accouplées par dose du jour 7 au jour 19 de la gestation inclusivement; les femelles témoins ont reçu un volume similaire de véhicule. Le gain de poids des mères durant la période de gestation, le succès de l'accouplement, le nombre moyen de corps jaunes n'ont pas été modifiés dans aucun groupe.

Le taux de résorption noté à la posologie élevée (1,6 par femelle gravide) a été significativement plus élevé que le taux de résorption chez les témoins concurrents (0,7 par femelle gravide), mais il se situait dans les limites normales chez les témoins historiques. Les examens des fœtus, à la recherche de malformations, n'ont mis en évidence aucun effet tératogène jusqu'à une dose de 150 mg/kg/jour de flumazénil.

4. Périodes périnatale et postnatale - rats

Dans une étude de segment III, du flumazénil a été administré par gavage à des rats à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg. Le médicament à l'étude a été administré à 24 femelles accouplées par groupe du jour 16 de la gestation jusqu'au sevrage, au jour 22 de la lactation. Un groupe témoin a reçu le véhicule.

On n'a noté aucune différence significative, reliée à la dose ou au médicament, entre les groupes pour ce qui est du taux de mortalité intra-utérine ou périnatale. Le taux de mortalité durant la lactation a été plus élevé dans le groupe recevant la forte dose (14 % par rapport à 7,8 % pour le groupe témoin). On a pesé les organes des animaux qui venaient d'être sevrés et on a noté une hausse, légère mais reliée à la dose, du poids du foie chez les groupes ayant reçu la dose moyenne et la forte dose. Le développement physique et fonctionnel des ratons nouveau-nés était normal, bien qu'on ait noté un retard léger mais statistiquement

significatif dans l'apparition des incisives, l'ouverture des oreilles et la réponse de sursaut au bruit chez les ratons des mères ayant reçu la forte dose.

Études sur l'irritation

1. Irritation veineuse - lapins

Une injection unique de 1,0 mL de flumazénil (1 mg/mL, formulation de micelles mélangées) dans la veine marginale de l'oreille de 6 lapins de Nouvelle-Zélande n'a pas causé d'irritation significative de la veine.

2. Tolérance locale - lapins

Cinq lapins ont reçu une injection IV. de 0,5 mL de flumazénil (0,5 mg/5 mL, formulation aqueuse) dans la direction du flot sanguin de la veine marginale de l'oreille. La tolérance IV a été jugée bonne; on a noté une rougeur autour du point d'injection chez un seul animal (sans aucun effet sur la veine) aux jours 1 et 2.

3. Tolérance locale (muscle gastrocnémien) - rats

La tolérance intramusculaire a été jugée bonne chez 10 rats recevant 0,1 mL de flumazénil (0,5 mg/5 mL, formulation aqueuse) dans le muscle gastrocnémien de chaque patte de derrière. Vingt-quatre heures après l'injection, le taux de créatinine phosphokinase était élevé par rapport aux valeurs de départ chez les animaux traités et les animaux témoins. La hausse observée chez les rats traités était quelque peu plus forte que la hausse notée chez le groupe témoin.

4. Test d'hémolyse - chiens

L'administration intraveineuse de 1,0 mL de flumazénil (1 mg/ml, formulation de micelles mélangées) à 12 chiens n'a pas entraîné d'hémolyse notable.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie

1. Barrett JE, *et al.* Behavioural studies with anxiolytic drugs II. Interactions of zopiclone with ethyl-beta-carboline-3-carboxylate and Ro 15-1788 in squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:313-9.
2. D'Argy R, Persson A, Sedvall G. A quantitative cerebral and whole body autoradiographic study of an intravenously administered benzodiazepine antagonist ³H-Ro 15-1788 in mice. *Psychopharmacology* 1987;92:8-13.
3. Haefely WE. Pharmacology of the benzodiazepine receptor. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1989;238:294-301.
4. Hunkler W, *et al.* Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* 1981;290:514-6.
5. Samson Y, *et al.* Kinetics and displacement of [¹¹C]Ro 15-1788, a benzodiazepine antagonist, studied in human brain in vivo by positron tomography. *Eur J Pharmacol* 1985;110:247-51.
6. Wettstein JG, Spealman RD. Behavioural effects of zopiclone, CL 218,872 and diazepam in squirrel monkeys: antagonism by Ro 15-1788 and CGS 8216. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;238:522-8.

Pharmacocinétique humaine

7. Klotz U, Ziegler G, Reimann IW. Pharmacokinetics of the selective benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:115-7.
8. Massarella J, Schwam E, Pitman V, *et al.* Food increases the clearance of flumazenil during intravenous infusion. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:182.
9. O'Boyle C, *et al.* Ro 15-1788 antagonizes the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability. *Br J Anaesth* 1983;55:349-55.
10. Pomier-Layrargues G, *et al.* Pharmacokinetics of benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in cirrhotic patients with moderate or severe liver dysfunction. *Hepatology* 1989;10:969-72.

Pharmacologie clinique

11. Barakat T, *et al.* Ventilatory effects of flumazenil on midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1988;69:A817.
12. Carter AS, *et al.* Speed of reversal of midazolam-induced respiratory depression

- by flumazenil—a study in patients undergoing upper GI endoscopy. *Acta Anæsthesiol Scand* 1990;34:59-64.
13. Croughwell ND, *et al.* Safety of rapid administration of flumazenil in patients with ischæmic heart disease. *Acta Anæsthesiol Scand* 1990;34(suppl 92):55-8.
 14. Dailland PH, *et al.* Effect of Ro 15-1788 (flumazenil) on the CO₂ responsiveness after midazolam-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:A815.
 15. Forster A, *et al.* Double-blind randomized, study evaluating the effects of a specific benzodiazepine antagonist on cerebral blood flow. *Anesthesiology* 1984;61:A248.
 16. Geller E, *et al.* Cardiorespiratory effects of antagonism of diazepam sedation with flumazenil in patients with cardiac disease. *Anesth Analg* 1991;72:207-11.
 17. Klotz U, *et al.* Pharmacodynamic interaction between midazolam and a specific benzodiazepine antagonist in humans. *J Clin Pharmacol* 1985;25:400-6.
 18. Louis M, *et al.* Clinical and hemodynamic effects of a specific benzodiazepine antagonist (Ro 15-1788) after open heart surgery. *Anesthesiology* 1984;61:A61.
 19. Marty J, *et al.* Coronary and left ventricular hemodynamic responses following reversal of flunitrazepam-induced sedation with flumazenil in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1991;74:71-6.
 20. Mora CT, Torjman M, White PF. Effects of diazepam and flumazenil on sedation and hypoxic ventilatory response. *Anesth Analg* 1989;68:473-8.
 21. Weinbrum A, Geller E. The respiratory effects of reversing midazolam sedation with flumazenil in the presence or absence of narcotics. *Acta Anæsthesiol Scand* 1990;34(suppl 92):65-9.
 22. Whitwam JG. Resedation. *Acta Anæsthesiol Scand* 1990;34(suppl 92):70-4.
 23. Wolff J, *et al.* The effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil on regional cerebral blood flow in human volunteers. *Acta Anæsthesiol Scand* 1990;34:628-31.

Utilisation clinique

24. Alon E, *et al.* Double-blind study of the reversal of midazolam-supplemented general anaesthesia with Ro 15-1788. *Br J Anaesth* 1987;59:455-8.
25. Birch BRP. Cardiac arrest associated with flumazenil. *Br Med J* 1992;305:180-1.
26. Duvaldestin P, *et al.* Efficacy of flumazenil reversal after midazolam-induced

- anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:A560.
27. Fisher GC, Clapham MCC. Flumazenil in intensive care. *Anæsthesia* 1991;46:413-6.
 28. Geller E, *et al.* Risks and benefits of therapy with flumazenil ('Anexate') in mixed drug intoxications. *Eur Neurol* 1991;31:241-50.
 29. Hoejer J, Baehrendtz S. The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. *Acta Med Scand* 1988;224:357-64.
 30. Hoejer J, *et al.* Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double-blind, randomized controlled study. *Br Med J* 1990;301:1308-11.
 31. Katz Y, *et al.* Cardiac arrest associated with flumazenil. *Br Med J* 1992;304:1415.
 32. Kirkegaard L, *et al.* Antagonism of diazepam sedation in outpatients undergoing gastroscopy. *Anæsthesia* 1986;41:1184-8.
 33. O'Sullivan GF, Wade DN. Flumazenil in the management of acute drug overdose with benzodiazepines and other agents. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:254-9.
 34. Philip BK, Simpson TH, Hauch MA. Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anesthesia in ambulatory surgery patients *Anesth Analg* 1990;71:371-6.
 35. Rodrigo MRC, Rosenquist JB. The effect of Ro 15-1788 ('Anexate') on conscious sedation produced with midazolam. *Anæsth Intensive Care* 1987;15:185-92.
 36. Skielboe M, Andersen P, Weber M. Antagonism of diazepam sedation by flumazenil. *Br J Anæsth* 1989;63:554-7.
 37. Wolff J, *et al.* Ro 15-1788 for postoperative recovery: a randomized clinical trial in patients undergoing minor surgical procedures under midazolam anæsthesia. *Anæsthesia* 1986;41:1001-6.

Articles de fond

38. Amrein R, *et al.* Clinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anæsthesiol* 1988;(suppl 2):65-80.

39. Brogden RN, Goa KL. Flumazenil: A preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. *Drugs* 1988;35:448-67.
40. Dunton AW, *et al.* Flumazenil: U.S. clinical pharmacology studies. *Eur J Anaesthesiol* 1988;2:81-95.
41. Klotz U, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). *Clin Pharmacokinet* 1988;14:1-12.
42. Prischl F, *et al.* Value of flumazenil in benzodiazepine self-poisoning. *Med Toxicol* 1988;3:334-9.
43. Monographie de produit de Flumazénil injection*. Sandoz Canada inc. Numéro de contrôle : 154070. Date de révision : Le 4 juillet, 2012.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

FLUMAZÉNIL INJECTABLE, USP

(flumazénil)

Le présent feuillet fait partie de la « monographie de produit » pour le flumazénil injectable, USP, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez-les jusqu'à ce que vous ayez pris tout votre flumazénil injectable, USP, au cas où vous auriez besoin de les lire à nouveau. Si vous aidez quelqu'un d'autre à prendre le flumazénil injectable, USP, veuillez lire ce feuillet avant de lui donner la première dose. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur le flumazénil injectable, USP. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- Annuler la somnolence, la sédation et les autres effets d'un médicament appartenant à la classe des benzodiazépines. Il peut être utilisé pour vous réveiller après une anesthésie ou si vous avez reçu des soins intensifs.

Effets de ce médicament :

Le flumazénil injectable, USP contient un ingrédient actif, le flumazénil. Le flumazénil est un antagoniste des benzodiazépines. Il agit en bloquant les récepteurs dans le cerveau et le système nerveux central que les benzodiazépines doivent atteindre pour être actives, ce qui aide à réduire la somnolence et la sédation provoquée par les benzodiazépines.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

- Si vous avez eu une réaction allergique au flumazénil injectable ou aux benzodiazépines par le passé
- Si vous êtes allergique à un des ingrédients du flumazénil injectable (voir **Ingrédients non médicinaux**)
- Si vous prenez une benzodiazépine pour le traitement d'une affection qui menace le pronostic vital (p. ex., augmentation de la pression dans la tête, crises épileptiques)
- Si vous présentez des effets secondaires à la suite d'un surdosage d'un médicament utilisé pour traiter la dépression

Ingrédient médicinal :

Le flumazénil

Ingrédients non médicinaux :

Méthylparabène, propylparabène, chlorure de sodium, édétate disodique, acide acétique 0,1 mg, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH, et eau pour injection.

Présentation :

Le flumazénil injectable à 0,1 mg/mL est disponible en fioles multidoses de 5 mL, boîtes de 5.

Bouchon sans latex - Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Le flumazénil injectable, USP peut nuire à votre capacité d'être alerte. Il faut donc éviter complètement de conduire, de manœuvrer une machine ou d'effectuer toute activité dangereuse, du moins pendant au moins 24 heures.
- Vous ne devez pas consommer d'alcool ni d'autres drogues qui agissent sur le système nerveux central.
- Bien que le flumazénil injectable, USP soit administré pour annuler la somnolence, vous pourriez ressentir à nouveau de la somnolence pendant un maximum de 24 heures après l'administration du flumazénil injectable, USP. Si vous remarquez un retour de la somnolence ou que vous êtes essoufflé, communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de recevoir le flumazénil injectable, USP, si vous :

- avez des troubles hépatiques
- avez des troubles d'anxiété ou un trouble panique
- avez des problèmes cardiaques ou des battements de cœur irréguliers
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Discutez avec votre médecin des bienfaits et des risques de l'utilisation de flumazénil injectable, USP pendant la grossesse.
- allaitez, car le flumazénil peut passer dans le lait maternel. Il faut donc arrêter d'allaiter pendant 24 heures lorsqu'on reçoit du flumazénil injectable, USP.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez informer votre médecin si vous prenez tout autre médicament sans ordonnance, y compris ceux achetés en pharmacie, au supermarché ou dans un magasin de produits naturels.

Certains médicaments pourraient avoir un effet sur le flumazénil injectable, USP, notamment :

- médicaments de la classe des benzodiazépines (p. ex., clonazépam, chlordiazépoxyde, diazépam, flurazépam ou bromazépam)

Ces médicaments peuvent être modifiés par la prise de flumazénil injectable, USP. Votre médecin ou votre pharmacien pourra vous dire quoi faire si vous prenez un de ces médicaments.

Si vous n'avez pas informé votre médecin que vous prenez un de ces médicaments, veuillez le faire avant de commencer à prendre le flumazénil injectable, USP.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Le flumazénil injectable, USP doit être administré par voie intraveineuse au cabinet du médecin, à l'hôpital ou à la clinique, par un médecin ayant de l'expérience en anesthésiologie. Votre médecin décidera de la dose à vous administrer en fonction de votre état particulier.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, le flumazénil injectable, USP, peut entraîner certains effets secondaires. Chez la plupart des patients, ces effets secondaires devraient être mineurs et temporaires, le temps que l'organisme s'ajuste au médicament. Toutefois, certains effets secondaires pourraient être graves. Consultez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement par le flumazénil injectable, USP.

Des soins médicaux d'urgence sont nécessaires en présence des réactions suivantes :

- **Réactions allergiques (très rares)**
Si vous avez une réaction allergique, veuillez consulter un médecin immédiatement. Les signes peuvent notamment inclure : gonflement soudain de la gorge, du visage, des lèvres ou de la bouche (qui peut vous empêcher de respirer ou d'avaler); gonflement soudain des mains, des pieds ou des chevilles; éruption cutanée ou démangeaisons.
- **Convulsions (crises épileptiques)**
Celles-ci sont plus susceptibles de se produire chez les personnes qui sont déjà atteintes d'épilepsie ou de troubles hépatiques graves, ou encore chez les personnes qui prennent depuis longtemps des médicaments appelés benzodiazépines.

Effets secondaires les plus courants :

- Nausées
- Vomissements

Effets secondaires moins courants mais possibles :

- Sensation d'anxiété, de peur ou de panique
- Étourdissements et sueurs
- Augmentation de la tension artérielle (rougeur du visage) et de la fréquence cardiaque
- Céphalées, sautes d'humeur et frissons
- Éruption cutanée, vision trouble, tremblements, faible tension artérielle, incontinence urinaire et constipation
- Crises de panique chez les patients ayant des antécédents de trouble panique.

Symptômes de sevrage

- Si vous avez pris récemment une benzodiazépine (p. ex., pour vous aider à dormir ou pour traiter de l'anxiété), vous pourriez présenter des symptômes de sevrage après avoir pris du flumazénil injectable, USP. Cela peut se produire même si vous avez arrêté de prendre ces médicaments quelques jours ou semaines avant de recevoir le flumazénil injectable, USP. Les symptômes de sevrage comprennent : troubles du sommeil, dépression, nervosité, irritabilité, étourdissements, battements rapides du cœur, diarrhée et sueurs.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par le flumazénil injectable, USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conserver le flumazénil injectable, USP, au frais et au sec à température ambiante (15-30°C), à l'abri de la lumière. Jeter toute portion non utilisée 28 jours après la ponction initiale.
- Le flumazénil injectable, USP, peut être dilué dans une solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. Si le flumazénil est prélevé dans une seringue ou mélangé avec l'une ou l'autre des ces solutions, il doit être jeté après 24 heures.
- Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document à : www.mylan.ca.

On peut se procurer ce document ainsi que la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 15 aout 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca