

Flumazénil injectable, USP

0,1 mg/mL

Antagoniste des benzodiazépines

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intra-veineuse	Solution injectable/ 0,1 mg par mL	<i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE 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 et/ou maintenue par les benzodiazépines;
- pour annuler la sédation induite par les benzodiazépines lors de brèves interventions diagnostiques ou thérapeutiques;
- pour diagnostiquer ou traiter les intoxications délibérées ou accidentelles par les benzodiazépines.

Pédiatrie : Aucune donnée n'est disponible.

Gériatrie : Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

Le Flumazénil injectable, USP 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 **MISES EN GARDE ET 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 ET PRÉCAUTIONS

- **Vu la courte durée d'action du flumazénil 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 le 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.**

Généralités

Chez les patients à haut risque, on doit soupeser 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 n'est pas recommandé pour le traitement de la dépendance aux benzodiazépines ni pour celui des syndromes de privation prolongée de benzodiazépines.

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 de 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 É.-U. sur des cas d'intoxication par des benzodiazépines, il y a eu resédation chez 90 des 133 patients (67,7 %). **Le flumazénil doit donc être administré seulement lorsque les patients peuvent être observés de façon continue au cas où il y aurait resédation.**

Convulsions : Chez les patients traités depuis longtemps par les benzodiazépines et/ou recevant de fortes doses de celles-ci, le flumazénil peut déclencher des symptômes de sevrage (p. ex., convulsions, agitation, anxiété, labilité émotionnelle ainsi que légère confusion et distorsions sensorielles); il faut donc éviter les injections intraveineuses rapides. 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.

Anxiété : La posologie du flumazénil doit être adaptée soigneusement chez les patients souffrant d'anxiété postopératoire 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.

Instructions aux patients sortant de l'hôpital : Les patients qui ont reçu du flumazénil 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 être avisés de ne pas consommer d'alcool ni de médicaments non prescrits par leur médecin jusqu'à ce que les effets des benzodiazépines aient disparu.

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 dans les cas de surdosage par plusieurs substances, car les effets toxiques (arythmie et/ou 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 symptômes (végétatifs, neurologiques ou cardiovasculaires) d'une intoxication par les antidépresseurs cycliques. On peut utiliser un ÉCG 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. Dépendant dans quelle mesure l'intoxication est imputable aux benzodiazépines, le flumazénil pourra être utilisé ou non.

Patients à l'USI : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le flumazénil à des patients de l'Unité des 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 ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Convulsions**).

Appareil respiratoire

Lorsqu'on utilise le flumazénil en anesthésiologie à la fin d'une intervention chirurgicale, on ne doit administrer le flumazénil qu'après avoir complètement annulé les effets du blocage neuromusculaire et assuré la surveillance étroite de l'effet dépressur des analgésiques opioïdes sur la respiration. Après avoir inhibé la benzodiazépine avec le flumazénil, il faut traiter comme il se doit tout effet dépressur résiduel sur la respiration produit par d'autres agents, comme les opioïdes.

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.

Appareil cardio-vasculaire

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 le flumazénil dans des cas d'infarctus du myocarde ou d'arythmies cardiaques.

Système hépatique/rénal

Chez les insuffisants hépatiques, l'élimination du flumazénil peut être prolongée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux. 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.

Populations particulières

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

Gériatrie : En l'absence de données sur l'emploi du 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 : Bien que les études chez l'animal n'aient mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène, le flumazénil 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.

Allaitement : On ne sait pas si le flumazénil passe dans le lait maternel chez l'humain. Pour cette raison, l'allaitement au sein doit être interrompu pendant 24 heures lors de l'administration du flumazénil.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le flumazénil est généralement bien toléré. Des nausées et des vomissements ont été observés lors de l'emploi postopératoire du flumazénil, surtout lorsque des opioïdes 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 et/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 > 1 %.

Événements cliniques indésirables > 1 %				
Système organique	Effets indésirables	Fréquence (%)		
		Anesthésie générale/ Sédation n = 7 365	Surdosage connu ou soupçonné par des benzodiazépines n = 764	
Système nerveux central	Agitation	0,2	5,8	
	Pleurs/larmes	0,5	3,5	
	Céphalées	0,5	1,6	
	Anxiété/sensation d'anxiété	0,3	1,4	
Appareil digestif	Convulsions	—	1,3	
	Étourdissements	1,4	1,2	
	Nausées Vomissements	4,3 2,6	2,2 2,0	
Appareil cardio-vasculaire	Hypertension	0,1	1,4	
	Tachycardie	0,1	1,2	
Divers	Tremblements/sensation de froid/frissons	0,5	1,2	

Les autres manifestations cliniques indésirables signalées ayant une incidence < 1 % sont les suivantes :

Cardio-vasculaires : extrasystoles ventriculaires, arythmie, palpitations, bradycardie, bouffées de chaleur, hypotension;

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;

Gastro-intestinaux : salivation, sécheresse de la bouche, hoquet;

Dermatologiques : urticaire, prurit;

Divers : douleurs, réaction allergique, strabisme, transpiration;

Tolérance locale : 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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.

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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le flumazénil doit être administré par voie intraveineuse par un médecin ayant de l'expérience en anesthésiologie.

On doit toujours adapter la posologie du flumazénil en fonction de 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 et les patients sujets à l'anxiété. Dans les unités de soins intensifs, chez les patients traités par de fortes doses de benzodiazépines et/ou traités depuis longtemps, les injections de flumazénil, selon une posologie individualisée, administrées lentement, ne devraient pas causer de syndromes de sevrage (voir **MISES EN GARDE ET 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 prises parallèlement avec le flumazénil.

Le Flumazénil injectable, USP peut être dilué dans un flacon en verre jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,05 mg/mL au moyen de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, de chlorure de sodium injectable à 0,45 % et de dextrose injectable à 2,5 %, de dextrose injectable à 5 % ou d'une solution de Ringer au lactate injectable (voir **CONSERVATION ET STABILITÉ**).

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

Pour annuler les effets sédatifs excessifs des benzodiazépines dans les cas de surdosage, on doit ajuster la posologie du 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 recommandée maximale.

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 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.

SURDOSAGE

Une dose de 100 mg de flumazénil administrée par voie intraveineuse à des volontaires sains n'a pas entraîné de symptômes de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le flumazénil, 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.

Après l'administration intraveineuse de flumazénil radio-marcé à des volontaires humains, la distribution de la radioactivité correspondait étroitement à la distribution des récepteurs des benzodiazépines, comme l'a montré la tomographie à positrons.

Les effets hypnotiques et sédatifs des benzodiazépines sont rapidement neutralisés par le flumazénil. Toutefois, les effets résiduels peuvent réapparaître graduellement en l'espace de quelques heures, selon la dose de flumazénil administrée, le temps écoulé depuis l'administration de l'agoniste benzodiazépinique, ainsi que la dose et la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine administrée antérieurement. Le flumazénil peut exercer une faible

activité agoniste intrinsèque (p. ex., anticonvulsivante), 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 concentration plasmatique-temps (ASC : 37 ng/mL•h à 2 mg et 1 906 ng/mL•h à 100 mg) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max} : 55 ng/mL à 2 mg et 3 332 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 moyenne d'élimination du flumazénil après l'administration intraveineuse d'une dose unique à des sujets sains a été d'une heure environ.

Le tableau suivant résume 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 ($t_{2\beta}$) (min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d(e)}$) (L/kg)	Clairance plasmatique (Cl_p) (L/h)
Hommes volontaires âgés de 23 à 26 ans	2 - 100	48 - 55	0,83 - 0,86	55 - 57
Hommes volontaires âgés de 28 à 42 ans	2,5	42 - 72	0,63	41
Volontaires de 39 ans	2	46	0,62	74
Cirrrose - modérée à 45 ans	2	76	0,68	29
- grave à 45 ans	2	142	0,85	19
Volontaires de 37 ans	1	51	0,91	60
Insuffisance rénale chronique				
- sans dialyse à 36 ans	1	38	0,94	75
- avec dialyse à 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

Lorsque le flumazénil a été administré conjointement avec le midazolam, le flunitrazépam ou le lormétazépam, 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.

Distribution : Le degré de liaison du flumazénil aux protéines plasmatiques est plutôt faible. À des concentrations variant de 24 à 570 ng/mL, le flumazénil était lié à 50 % aux protéines plasmatiques humaines. L'albumine constitue environ les deux tiers des protéines plasmatiques auxquelles le flumazénil est lié. Le degré de liaison du 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.

Métabolisme/excrétion : Le flumazénil subit une biotransformation hépatique rapide et importante; moins de 0,2 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites du flumazénil identifiés dans l'urine sont l'acide libre et son glycoconjugué. Chez les volontaires sains, environ 70 % de la dose intraveineuse de flumazénil a été éliminée dans les deux premières

heures suivant l'administration, et 16 % de la dose a été éliminée au cours des deux heures subséquentes. 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.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : 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 volontaires sains (4 hommes et 2 femmes) après l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg de flumazénil.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du flumazénil a été modifiée chez les patients cirrhotiques, notamment chez ceux qui accusaient une grave atteinte hépatique. 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 les sujets sains, les taux de médicament libre sont considérablement plus élevés; ces taux ont passé de 55 % chez les témoins à 64 % chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et à 79 % chez les patients ayant une atteinte hépatique grave.

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le Flumazénil injectable, USP doit être conservé entre 15 et 30 °C.

Fliale à doses multiples. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale de la fliale.

Stabilité et conservation des solutions diluées

Le flumazénil injectable peut être dilué dans un flacon en verre jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,05 mg/mL au moyen de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, de chlorure de sodium injectable à 0,45 % et de dextrose injectable à 2,5 %, de dextrose injectable à 5 % ou d'une solution de Ringer au lactate injectable. Les solutions pour perfusion contenant du flumazénil doivent être utilisées en moins de 24 heures, et les portions inutilisées qui subsistent doivent être jetées.

Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpidité et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une coloration anormale, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Solution aqueuse stérile pour injection intraveineuse. Un mL de la solution aqueuse incolore contient : 0,1 mg de flumazénil ainsi que 1,8 mg de méthylparabène, 0,2 mg de propylparabène, 0,1 mg d'édétate disodique, 9,0 mg de chlorure de sodium et 0,1 mg d'acide acétique dans de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique ont été ajoutés pour ajuster le pH à 4 environ.

Le Flumazénil injectable, USP est présenté en fioles à doses multiples :

Code des produits

C402405 Volume de 5 mL dans une fiole de 6,5 mL – conditionnement en plateaux de 10 fioles.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.