

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FLUMAZÉNIL INJECTABLE, USP

Solution injectable

0,1 mg / mL

USP

Antagoniste des benzodiazépines

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision : 08 mai 2025

N° de contrôle : 292911

FLUMAZÉNIL INJECTABLE, USP

0,1 mg / mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste de la benzodiazépine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Flumazénil injectable, USP (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. Le flumazénil n'inverse pas les effets des opioïdes sur le système nerveux central.

Après l'administration intraveineuse de flumazénil radiomarké à des volontaires humains, la distribution de la radioactivité correspondait étroitement à la distribution des récepteurs des benzodiazépines, comme l'a montrée 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 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 (p. ex. anticonvulsivante), sans pertinence thérapeutique.

Pharmacocinétique

Chez de 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 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 mcg/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 éliminée 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 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.

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 ($V_{d_{eq}}$) (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
Cirrhose				
- 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

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.

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.

Hépatopathie

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. La prudence est de mise lors de l'administration initiale et/ou répétée du flumazénil en présence d'une hépatopathie.

Néphropathie

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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- Arrêter l'anesthésie générale induite et/ou maintenue par les benzodiazépines;
- Annuler la sédation induite par les benzodiazépines lors de brèves interventions diagnostiques ou thérapeutiques;
- Diagnostiquer ou traiter les intoxications délibérées ou accidentelles par les benzodiazépines.

Gériatrie (> 65 ans) : Les personnes âgées pourraient être plus sensibles aux effets du flumazénil. Pour une brève description, voir PRÉCAUTIONS – Gériatrie.

Pédiatrie (< 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, USP est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité connue au flumazénil ou aux benzodiazépines;
- Patients épileptiques traités depuis longtemps par des benzodiazépines. L'annulation brusque de l'effet protecteur des benzodiazépines peut induire des convulsions chez les épileptiques;
- Patients qui montrent des signes de surdosage grave par un antidépresseur cyclique (voir PRÉCAUTIONS);
- 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 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 injectable, USP, 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 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 injectable, USP doit donc être administré seulement lorsque les patients peuvent être observés de façon continue au cas où il y aurait resédation, dépression respiratoire ou effets résiduels des benzodiazépines.

Respiration : Lorsqu’on utilise le Flumazénil injectable, USP en anesthésiologie 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 dépressur des analgésiques opioïdes 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 dépressur 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); 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. 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

Généralités : 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 sopeser 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 de panique : La posologie du flumazénil 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 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 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 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 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.

Comme on ignore si le flumazénil passe dans le lait humain, il faut par conséquent interrompre l'allaitement pendant 24 heures lorsqu'on administre le Flumazénil injectable, USP à des femmes qui allaitent.

Utilisation en présence d'une hépatopathie

Chez les insuffisants hépatiques, l'élimination du flumazénil peut être prolongée. 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 – Hépatopathie, 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.

Utilisation en présence d'une néphropathie

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une atteinte rénale.

Utilisation en présence d'une pneumopathie

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.

Utilisation dans les cas d'infarctus myocardique aigu ou d'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 le flumazénil 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 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, 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, tels les 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 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

	Convulsions	--	1,3
	Étourdissements	1,4	1,2
Appareil digestif	Nausées	4,3	2,2
	Vomissements	2,6	2,0
Appareil cardiovasculaire	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 :

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;

Gastro-intestinaux

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 obtenir les informations les plus récentes sur la prise en charge d'une surdose présumée, contactez le centre antipoison de votre région ou le numéro gratuit de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

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

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 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 injectable, USP (voir Surdosage connu ou soupçonné par des benzodiazépines).

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 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

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 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.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

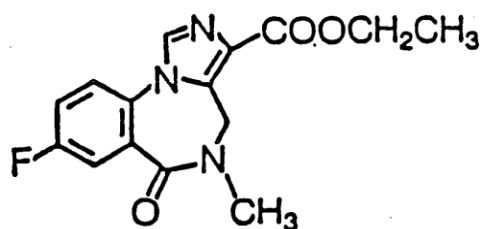
Nom propre : Flumazénil

Nom chimique : 8-fluoro-5,6-dihydro-5-méthyl-6-oxo-4H-imidazo [1,5- α][1,4] benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle

Formule moléculaire : C₁₅H₁₄FN₃O₃

Masse moléculaire : 303,3 g/mol

Formule développée :



Description : Le flumazénil est une poudre cristalline, blanche à blanchâtre, possédant une odeur légère et qui est peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau. Son point de fusion est compris entre 198 et 202 °C. Sa valeur pKa est de 1,7.

Composition

Chaque mL de 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.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

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

Fioles à doses multiples. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après la première utilisation.

Stabilité et conservation des solutions diluées

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. 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.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le Flumazénil injectable, USP est une solution aqueuse stérile pour injection intraveineuse.

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

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

Le bouchon du flacon n'est pas en latex de caoutchouc naturel.

PHARMACOLOGIE

Études sur les récepteurs

À l'aide du ^3H -flumazénil, un antagoniste de la benzodiazépine ou du ^3H -clonazépam, un agoniste de la benzodiazépine, utilisés comme radioligands dans le cadre d'études sur la fixation du produit *in vitro*, divers agonistes des récepteurs ont montré une puissance très similaire pour ce qui est d'inhiber la fixation de l'un ou l'autre de ces ligands.

Ligand	CI ₅₀ (nmol/L)	
	Fixation du ^3H -flumazénil	Fixation du ^3H -clonazépam
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 également déplacé le ^3H -flunitrazépam dans des conditions *in vivo*. La DE₅₀ a été de 4,0 mg/kg par voie orale lorsque les souris ont été sacrifiées, 15 minutes après l'administration du flumazénil.

Des examens autoradiographiques ont révélé que si le ^3H -flunitrazépam se fixe aux sites récepteurs centraux et périphériques des benzodiazépines, le ^3H -flumazénil, pour sa part, se fixe uniquement aux sites récepteurs centraux. Cela donne à penser que le flumazénil n'antagonisera que les effets des benzodiazépines qui agissent par le biais du système nerveux central.

Si le flumazénil interagit avec le même nombre de sites récepteurs des benzodiazépines que les benzodiazépines elles-mêmes, le mode d'interaction de l'antagoniste et des agonistes diffère.

Dans des conditions qui modifient l'affinité des récepteurs à l'endroit des agonistes, aucun changement ne s'observe pour ce qui est de la fixation du ^3H -flumazénil. Plus précisément, (a)

en présence de GABA, l'affinité du récepteur des benzodiazépines est rehaussée dans le cas des agonistes, mais reste inchangée dans le cas du flumazénil; (b) en présence de marquage par sondes de photoaffinité, l'affinité des récepteurs des benzodiazépines est atténuée en ce qui a trait aux agonistes, mais reste inchangée en ce qui a trait au flumazénil.

En conclusion, tout comme les agonistes des benzodiazépines, le flumazénil interagit avec les récepteurs centraux des benzodiazépines à des concentrations nanomolaires, l'inhibition de la fixation de l'agoniste par le flumazénil s'exerçant de façon compétitive. Contrairement aux agonistes, le flumazénil est insensible au GABA et aux changements d'affinité des récepteurs induits par le marquage par sondes de photoaffinité.

Activité des antagonistes des benzodiazépines

Le flumazénil est un puissant antagoniste des effets pharmacologiques centraux de diverses benzodiazépines. Dans le tableau qui suit, seules les doses minimums efficaces sont décrites, mais le flumazénil exerce son effet de façon dose-dépendante.

Antagonisme des benzodiazépines dans des études neurologiques et comportementales

Test effectué (espèce)	Benzodiazépine		Flumazénil	
	Effet	Dose mg/kg	Effet	Dose minimum efficace mg/kg
Test de traction (souris)	Relâchement musculaire	diazépam 3 par voie intrapéritonéale	inversion	0,2 par voie orale (DE ₅₀)
Convulsions induites par le pentaméthylène tétrazole (souris)	Antagonisme des convulsions	diazépam 5 par voie intrapéritonéale	inversion	2,8 par voie orale (DE ₅₀) à 15 minutes 7,0 par voie orale (DE ₅₀) à 45 minutes
Perte du réflexe de torsion induit par l'hexobarbital (souris)	Potentialisation	méclonazépam 1 par voie intrapéritonéale	inversion	3 par voie orale
Activité locomotrice (rats)	Hypomotilité	diazépam 30 par voie orale	inversion	30 par voie orale
Comportement en liberté (rats)	Réduction de l'exploration et des soins aux rejetons	méclonazépam 10 par voie orale	inversion	1 par voie orale
Comportement en situation de conflit (rats)	Atténuation des conflits	diazépam 5 par voie orale	inversion	10 par voie orale
Observation comportementale (chiens)	Ataxie	méclonazépam 3 par voie orale	prévention	10 par voie orale
		méclonazépam 10 par voie orale	inversion	30 par voie orale
Observation comportementale (singes-écureuils)	Sédation, anesthésie	flunitrazépam 3 par voie intraveineuse	inversion	1 par voie orale
		midazolam 10 par voie intraveineuse	inversion	0,3 par voie intraveineuse
Cognition (souris)	Induction d'amnésie antérograde	triazolam 1 par voie orale	inversion	10 par voie orale

Test effectué (espèce)	Benzodiazépine		Flumazénil	
	Effet	Dose mg/kg	Effet	Dose minimum efficace mg/kg
Études électrophysiologiques « encéphale isolé » (rats)	Ralentissement de l'influx dans plusieurs régions centrales	midazolam 0,1 – 10 mcmol/kg par voie intraveineuse (0,3 - 3 mg/kg)	rétablissement de l'influx cellulaire	10 mcmol/kg par voie intraveineuse (3 mg/kg)
Chat spinal aigu	Amélioration et prolongation des potentiels des racines dorsales	méclonazépam 0,1 par voie intraveineuse	prévention et inversion	1 par voie intraveineuse
Étude respiratoire (lapins)	Volume respiratoire minimum réduit et ralentissement de la respiration	diazépam 0,1 par voie intraveineuse flunitrazépam 0,03 par voie intraveineuse	inversion inversion	0,1 par voie intraveineuse 0,1 par voie intraveineuse

La capacité d'antagonisme du flumazénil à l'endroit des agonistes des benzodiazépines 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 antagonisés par le flumazénil. Le flumazénil s'est en outre révélé inactif contre la scopolamine ou l'amnésie antérograde induite par l'hypercapnie et la dépression respiratoire induite par la morphine.

Sevrage induit par le flumazénil

Administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou orale, le flumazénil a donné lieu aux signes typiques de sevrage associés aux benzodiazépines chez les souris, les rats, les chats et les singes-écureuils, après administration prolongée de benzodiazépines (pendant 12 à 35 jours). Les symptômes ont entre autres été : vomissements, vocalisation, tremblements, rigidité et convulsions. Les différents types de syndromes de sevrage et leur intensité dépendaient de la dose et de la durée du traitement par benzodiazépine et du moment où le flumazénil avait été administré par rapport à la dernière dose de benzodiazépines.

Activité intrinsèque

Le flumazénil n'a pas affecté le comportement normal des rats, des chiens, ni des singes-écureuils aux doses allant jusqu'à 100 mg/kg. De même, l'activité motrice, le comportement d'évitement conditionné, le comportement des rats lors des conflits et le comportement d'évitement continu des singes-écureuils sont restés inchangés lorsque le flumazénil a été administré à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg par voie orale. Ces résultats indiquent que le flumazénil est dépourvu d'activité agoniste à l'endroit des benzodiazépines à des doses nettement plus élevées que celles auxquelles il exerce son activité antagoniste.

Activité agoniste inverse

Un groupe de ligands des récepteurs des benzodiazépines, classés parmi les « agonistes inverses » provoquent des effets contraires à ceux des agonistes des récepteurs des

benzodiazépines. Ils provoquent notamment des convulsions et de l'anxiété dans certains modèles animaux sélectionnés.

Le flumazénil n'a pas induit de convulsions, sauf aux doses sublétales. Par contre, il a exercé une faible activité anxiogène dans le cadre de plusieurs modèles de comportement animaux, notamment sur le plan des tests de « socialisation » et « d'aversion spatiale conditionnée », de même que lors de diverses situations de conflit. Les doses actives variaient de 4 à 30 mg/kg par voie intrapéritonéale ou orale.

Effets cardiovasculaires

Le flumazénil n'a pas affecté la tension artérielle ni la fréquence cardiaque, que ce soit chez les rats spontanément hypertendus (dose maximum de 100 mg/kg par voie orale) ou chez des chiens atteints d'hypertension rénale (dose maximum de 30 mg/kg par voie orale).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	Symptômes
intraveineuse	Souris	Mâle	159 - 168	Décès, précédés de convulsions tonico-cloniques, survenant dans les 30 minutes suivant la dose. Les animaux survivants étaient hypoactifs et manifestaient une dépression respiratoire et une augmentation du tonus musculaire.
		Femelle	132 - 159	
	Rats	Mâle	119 - 134	
		Femelle	161 - 182	
intrapéritonéale	Souris	Mâle	> 2 000	Décès survenus dans les trois jours suivant l'administration de la dose. La plupart des animaux étaient hypoactifs et manifestaient des signes de catatonie, tremblements, salivation, larmolement et dépression respiratoire.
		Femelle	1 500	
	Rats	Mâle	2 200	
		Femelle		
sous-cutanée	Souris	Mâle et femelle	> 1 000	
orale	Souris	Mâle	2 500	
		Femelle	1 300	
	Rats	Mâle et femelle	4 200	
	Lapins	Mâle et femelle	2 000	

Toxicité des doses intraveineuses pyramidales chez les chiens

Trois groupes de quatre chiens chacun (2 de chaque sexe) ont reçu (a) du flumazénil à des doses de 0,01, 0,03, 0,1 et 0,3 mg/kg; (b) des doses pyramidales de l'excipient (0,1, 0,3, 1 et 3 mL/kg) et; (c) des volumes équivalents de solution physiologique. Les chiens ont reçu leur dose deux fois par semaine pendant une période de deux semaines. Tous les chiens ont survécu aux doses pyramidales de flumazénil et sont restés pour ainsi dire asymptomatiques tout au long de l'étude. Le flumazénil n'a affecté ni la masse corporelle, ni la prise d'aliments, ni les paramètres hématologiques ou biochimiques.

Études de toxicité à long terme

1. Deux semaines, voie intraveineuse – Rats

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

L'irritation tissulaire au point d'injection s'est révélée prononcée et proportionnelle à la dose. À la dose la plus faible, la tolérance locale a été jugée acceptable. À la dose moyenne, tous les rats présentaient une queue enflée et rougie dès la troisième dose, symptôme persistant jusqu'à la fin de l'étude. À la dose la plus forte, l'intolérance au point d'injection s'est révélée sévère. Des hématomes ont été observés chez cinq rats mâles sur huit et chez une rate. Deux rats mâles sur huit du groupe sous dose élevée ont aussi montré des signes d'ulcération de la queue, et chez trois rats mâles, l'administration du médicament a dû être effectuée par voie intrapéritonéale au cinquième jour. En général, les femelles ont mieux toléré le traitement que les mâles. Des saignements prononcés au point d'injection ont aussi été observés chez la plupart des animaux qui recevaient des doses moyennes et élevées, à partir du cinquième jour de l'étude.

À la dose de 10 mg/kg, les rats mâles ont pris du poids plus lentement que les rats témoins; cet effet a été jugé associé au traitement. Un effet semblable chez les femelles a été jugé ambigu.

2. Deux semaines, voie orale – Rats

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

Le flumazénil s'est révélé dépourvu d'effets toxiques aux doses étudiées.

3. Deux semaines, voie intraveineuse – Chiens

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

La dose moyenne a donné lieu à de la somnolence, et la dose élevée a donné lieu à de la somnolence ou à de l'ataxie; ces deux effets ont été observés après l'administration des doses. Durant l'étude, on a noté un léger épuisement de ces effets.

Les injections ont été mal tolérées chez les chiens qui recevaient 10 mg/kg de flumazénil, en raison d'un phénomène de durcissement et de thrombose des veines, et d'une forte réaction de défense de la part des animaux.

Dans le groupe exposé à la dose élevée, les réticulocytes ont significativement augmenté au cours de la deuxième semaine de l'étude, comparativement au groupe témoin. Les plaquettes ont diminué chez tous les groupes traités, comparativement aux valeurs de départ, mais les changements ne se sont pas révélés liés aux doses. Une augmentation statistiquement significative du poids relatif des foies a été notée dans le groupe qui recevait la dose élevée; cet effet a été jugé lié au traitement.

4. Deux semaines, voie orale – Chiens

Du flumazénil a été administré en capsules à des chiens beagle (2 de chaque sexe par groupe) à raison de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour pendant 15 jours consécutifs.

Une légère diarrhée a été notée chez les animaux qui recevaient 20 mg/kg et une diarrhée marquée (parfois sanguinolente) chez ceux qui recevaient la dose de 80 mg/kg. Le poids moyen

des rates a diminué et le poids moyen des foies a augmenté chez tous les chiens qui recevaient du flumazénil. À l'autopsie, la muqueuse du côlon présentait plus de convolutions chez les animaux qui recevaient la dose élevée que chez les témoins.

5. Quatre semaines, voie intraveineuse – Rats

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

La tolérance locale aux injections intraveineuses a été faible et le degré d'enflure et de douleur a été lié à la dose. À la dose élevée, la voie d'administration a dû passer d'intraveineuse à intrapéritonéale environ 15 jours après le début de l'étude.

Chez les rats mâles, on a noté un ralentissement de gain pondéral lié à la dose. Bien que les valeurs moyennes soient restées à l'intérieur des limites de la normale, les numérations de globules blancs ont diminué chez les rats mâles de façon proportionnelle à la dose à la semaine 4. La diminution observée dans le groupe exposé à la dose élevée s'est révélée statistiquement significative. La masse absolue et relative des foies a augmenté chez les femelles qui recevaient la dose élevée. Une périlymphadénite a été observée chez les mâles et les femelles qui recevaient la dose élevée. Cela peut avoir été attribuable aux injections intrapéritonéales. Une rate ayant été exposée à la dose élevée a présenté une anomalie dégénérative modérée de la rétine.

6. Quatre semaines, voie intraveineuse – Chiens

Du flumazénil a été injecté par voie intraveineuse à des chiens beagle (2 de chaque sexe par groupe) aux doses de 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour.

Les chiens qui recevaient la dose moyenne ont manifesté un effet sédatif, alors que ceux qui recevaient la dose élevée ont présenté de la sédation et de l'ataxie. Ces effets n'ont pas fait mine de s'atténuer. Les numérations de globules blancs ont légèrement diminué. Les valeurs moyennes sont restées dans les limites de la normale, mais chez quelques chiens, elles sont passées sous la normale. La tolérance locale (point d'injection) a été mauvaise chez les groupes qui recevaient la dose élevée, comme en témoignaient des indices d'inflammation élevés.

7. Treize semaines, voie orale – Rats

Du flumazénil a été administré dans l'alimentation des rats (18 de chaque sexe par groupe) à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg/jour.

Chez les rats femelles, la masse des foies a quelque peu augmenté parmi celles qui recevaient la dose élevée et la masse de la thyroïde a légèrement diminué de façon proportionnelle à la dose.

8. Treize semaines, voie orale – Chiens

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

Une légère sédation, durant 1 à 3 heures, suivant l'administration de la dose a été notée dans le groupe assujetti à la dose la plus forte. Cet effet n'a pas semblé s'atténuer. Le gain pondéral chez les animaux assujettis à la dose élevée a été relativement moindre que chez les témoins. À la 12^e semaine, la fréquence cardiaque s'était accélérée chez les chiens qui recevaient la dose élevée, comparativement aux valeurs de départ et comparativement aux chiens témoins. On a noté une baisse liée à la dose du poids absolu et relatif des rates.

9. Douze mois, voie orale – Rats

Du flumazénil a été administré dans l'alimentation des rats (20 à 30 de chaque sexe par groupe) à des doses de 0, 6, 20 et 125 mg/kg/jour. Une autopsie a été effectuée en cours de route chez dix rats témoins (5 de chaque sexe) et chez dix rats du groupe exposé à la dose élevée (5 de chaque sexe) au bout de six mois.

Les taux d'hémoglobine, d'érythrocytes et l'hématocrite ont été légèrement plus bas chez les animaux mâles traités comparativement aux témoins tout au long de l'étude. Chez les femelles, ces paramètres n'ont diminué qu'au sixième mois.

Au sixième mois, la masse absolue et relative de la thyroïde chez les mâles exposés aux doses élevées et la masse des foies des femelles exposées aux doses élevées avaient significativement augmenté. L'analyse histopathologique a révélé une congestion de légère à modérée du foie chez tous les rats femelles traités au moyen de la dose élevée.

À douze mois, la masse absolue et relative des thyroïdes avait légèrement diminué chez les mâles qui recevaient la dose faible et la dose moyenne, mais n'avait pas augmenté chez les animaux assujettis à la dose élevée. La masse des foies et les observations histopathologiques ont été semblables chez les rats traités et les rats témoins.

Mutagénicité

Le flumazénil n'a exercé aucune activité mutagène lors de six tests de mutagénicité sur sept (test de Ames, test *Treat and Plate*, mutation génique, clastogénicité *in vivo* et *in vitro* et réparation *in vivo* de l'ADN). Lors de dosages de synthèse d'ADN non programmée, on a noté une incorporation imprévue et dose-dépendante de ³H-thymidine dans l'ADN nucléaire des hépatocytes des rats après administration du flumazénil à des concentrations de 252, 504 et 1 010 mcg/mL pendant 18 heures. Par contre, l'augmentation ne s'est manifestée uniquement qu'à des concentrations également cytotoxiques. Étant donné qu'il n'y a eu aucun effet en l'absence de cytotoxicité, on ne peut écarter le risque d'interactions entre les effets cytotoxiques et dommageables pour l'ADN susceptibles d'entraîner des processus de réparation.

Reproduction et tératologie

1. Fertilité et rendement reproducteur général

Lors d'une étude dite de segment I, le 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 débuté deux semaines avant l'accouplement a été maintenu tout au long de la gestation et de l'allaitement. Aucun décès ni aucune réaction indésirable n'ont été observés chez les géniteurs.

La réussite de l'accouplement, la durée de la gestation et l'issue des grossesses n'ont pas subi l'influence du traitement ni chez les géniteurs, ni chez les rejetons de la génération F1.

Les paramètres gestationnels, tels le nombre de corps jaune, d'implantations, de résorptions et de rejetons vivants se sont révélés comparables aux données sur les témoins concurrents et historiques de la lignée parentale et de la lignée F1.

Le gain pondéral des rejetons de la génération F1 a été normal dans les groupes exposés aux doses faible et moyenne, mais légèrement moindre chez les sujets du groupe exposé à la dose la plus élevée. Cette baisse est devenue statistiquement significative au moment du sevrage (jour 23

de l'allaitement). La viabilité des rejets des générations F1 et F2 n'a pas été affectée par le traitement.

2. Tératologie – Rats

Dans une étude de segment II, le flumazénil a été administré par gavage à des rats à des doses de 0, 15, 50 et 150 mg/kg/jour. Le médicament expérimental a été administré à 40 femelles accouplées/dose, du jour 7 au jour 16 de la gestation inclusivement; les rats témoins ont reçu un volume similaire de l'excipient. L'étude incluait les soins aux rejets jusqu'au sevrage pour déterminer les effets postnataux du flumazénil administré avant la mise bas.

Le gain pondéral des rats femelles n'a pas été affecté et on n'a noté aucun signe d'effets indésirables sur les divers paramètres reproducteurs (c.-à-d., taux de résorption, nombre de fœtus morts, masse corporelle moyenne des fœtus, longueur moyenne de la tête à la naissance de la queue et durée de la gestation). Durant la période postnatale, la masse corporelle des rejets a augmenté de façon uniforme, peu importe la dose, et l'incidence de la mortalité chez les rejets n'a augmenté dans aucun des groupes traités.

Les examens externes et les examens du squelette et des tissus mous des fœtus n'ont révélé aucun signe de tératogénicité liée au traitement. Cinq fœtus d'une même portée provenant du groupe exposé à la dose élevée ont montré plusieurs anomalies du squelette (p. ex. os longs des pattes avant et arrière courts, mal ossifiés et déformés, orteils manquants et céphalomégalie).

3. Tératologie – Lapins

Dans une étude de segment II, du flumazénil a été administré par gavage aux lapins à des doses de 0, 15, 50 et 150 mg/kg/jour. Le médicament expérimental a été administré à 20 femelles accouplées/dose, du jour 7 au jour 19 de la gestation, inclusivement; des lapins témoins ont reçu un volume similaire de l'excipient. Ni le gain pondéral des femelles durant la gestation, ni la fécondation, ni le nombre moyen de corps jaune et d'implantations n'ont été affectés dans les différents groupes. Le taux de résorption noté dans le groupe exposé à la dose élevée (1,6 par femelle gestante) a été significativement plus important que chez les témoins (0,7 par femelle gestante), mais est resté dans les limites établies pour les témoins historiques. L'examen des fœtus pour ce qui est des malformations n'a révélé aucun signe d'effet tératogène du flumazénil jusqu'à une dose de 150 mg/kg/jour.

4. Périnatal et postnatal – 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 expérimental a été administré à 24 femelles accouplées/groupe du jour 16 de la gestation jusqu'au sevrage, au jour 22 de l'allaitement. Un groupe témoin a reçu l'excipient.

On n'a noté aucune différence liée à la dose ou au médicament entre les groupes pour ce qui est du nombre de morts intra-utérines ou périnatales. La mortalité durant l'allaitement a augmenté dans le groupe exposé à la dose élevée (14 % *versus* 7,8 % dans le groupe témoin). Chez les rejets allaités dont les organes ont été pesés, une légère augmentation liée à la dose du poids des foies a été notée chez les groupes exposés à la dose moyenne et élevée. Le développement physique et fonctionnel des nouveau-nés a été normal, bien que l'on ait noté un retard léger, mais statistiquement significatif de l'éruption des incisives, de l'ouverture des oreilles et de la réponse auditive de sursaut chez les rejets des rats femelles qui avaient reçu la dose élevée.

Étude sur l'irritation

1. Irritation veineuse – Lapins

Une seule injection de 1,0 mL de flumazénil (1 mg/mL, préparation à micelles mixtes) dans la veine marginale de l'oreille de six lapins de la Nouvelle-Zélande n'a causé aucune irritation significative des veines.

2. Tolérance locale – Lapins

Cinq lapins ont reçu une injection intraveineuse de 0,5 mL de flumazénil (0,5 mg/5 mL, préparation aqueuse) dans la même direction que le flot veineux des veines marginales des oreilles. La tolérance intraveineuse a été jugée bonne; un seul animal a présenté une rougeur à proximité du point d'injection (sans effet sur la veine) aux jours 1 et 2.

3. Tolérance locale - Muscle du membre arrière – Rat

La tolérance intramusculaire a été jugée bonne chez dix rats qui ont reçu 0,1 mL de flumazénil (0,5 mg/5 mL, préparation aqueuse) dans le muscle gastrocnémien de chaque patte arrière. La créatinine phosphokinase a été élevée par rapport aux valeurs de départ 24 heures après l'injection chez les animaux traités et les témoins. Ces élévations observées chez les rats traités ont été relativement plus fortes que chez les sujets du groupe témoin.

4. Test d'hémolyse – Chiens

L'administration intraveineuse de 1,0 mL de flumazénil (1 mg/mL, préparation de micelles mixtes) à 12 chiens n'a donné lieu à aucune hémolyse significative.

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 Anaesthesiol Scand* 1990;34:59-64.
13. Croughwell ND, *et al.* Safety of rapid administration of flumazenil in patients with ischaemic heart disease. *Acta Anaesthesiol 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 Anaesthesiol Scand* 1990;34(suppl 92):65-9.
22. Whitwam JG. Resedation. *Acta Anaesthesiol 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 Anaesthesiol Scand* 1990;34:628-31.

Usage 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 anaesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:A560.
27. Fisher GC, Clapham MCC. Flumazenil in intensive care. *Anaesthesia* 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. *Anaesthesia* 1986;41:1184-8.
33. O'Sullivan GF, Wade DN. Flumazenil in the management of acute drug overdosage 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 Anæsthesiol* 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. Hoffmann-La Roche Limitée. Anexate^{MD} injectable, monographie de produit, Numéro de contrôle 112175, 31 août 2008.
44. Sandoz Canada Inc., FLUMAZÉNIL INJECTION, à 0,1 mg/mL. Numéro de contrôle : 145 620. Date de révision : 31 mai 2011.
45. Sandoz Canada Inc., FLUMAZÉNIL INJECTION SDZ, à 0,1 mg/mL, Norme Sandoz. Numéro de contrôle : 154 070. Date de révision : 4 juillet 2012.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Flumazénil injectable, USP flumazénil injectable

Le présent feuillet fait partie de la monographie publiée du Flumazénil injectable, USP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez-les, 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

Les 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.

Les 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez eu une réaction allergique au Flumazénil injectable, USP ou aux benzodiazépines par le passé.
- Si vous êtes allergique à un des ingrédients du Flumazénil injectable, USP (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont :** »).
- 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

L'ingrédient médicinal est :
le flumazénil

Les ingrédients non médicinaux sont :

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.

Les formes posologiques sont :

Le Flumazénil injectable, USP est un liquide solution stérile pour injection par voie intraveineuse et il contient 0,1 mg de flumazénil par mL de solution. Le Flumazénil injectable, USP est présenté en fioles de verre à dose multiples :

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

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.

AVANT de recevoir le Flumazénil injectable, USP, consultez votre médecin ou votre pharmacien 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 du 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 le 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 diététiques.

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

- les médicaments de la classe des benzodiazépines (p. ex. clonazépam, chlórdiazépoxide, 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.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris une trop grande quantité de Flumazenil Injection, USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou 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, à mesure 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.

Les effets secondaires les plus courants sont les suivants :

- Nausées
- Vomissements

Les effets secondaires moins courants sont les suivants :

- 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquent	Agitation	✓	
	Pleurs / Larmes	✓	
	Maux de tête	✓	
	Anxiété / Sensation d'anxiété	✓	
	Crises convulsives / Convulsions	✓	
	Étourdissements	✓	
	Nausées	✓	
	Vomissements	✓	
	Élévation de la tension artérielle	✓	
	Rythme cardiaque accéléré	✓	
	Tremblements (frissons) / Sensation de froid	✓	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur	✓	
	Fréquence cardiaque anormale	✓	
	Difficulté à respirer	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Flumazénil injectable, USP, veuillez communiquer avec votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Fiole à doses multiples. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale du flacon.

Les solutions pour perfusion contenant du flumazénil doivent être utilisées en moins de 24 heures, et les portions inutilisées qui subsistent doivent être jetées.

Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé comme suit :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables ([Signaler un effet secondaire d'un produit de santé, d'un médicament ou d'un dispositif médical - Canada.ca](#)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En composant le 1-866-234-2345 (numéro sans frais).

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

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur Flumazénil injectable, USP :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux consommateurs. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant [site Web] ou peut être obtenu en téléphonant au [numéro de téléphone].

Ce dépliant a été rédigé par
Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100

Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 08 mai 2025