

Anexate®

Flumazénil

Antagoniste des benzodiazépines

Composition

Principe actif: flumazénil.

Excipients: natrii edetas, acidum aceticum, natrii chloridum, aqua ad injectabilia q.s. pro 5 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable contenant 0,1 mg de flumazénil pour 1 ml.

Indications/possibilités d'emploi

Anexate est indiqué pour neutraliser les effets déresseurs exercés par les benzodiazépines sur le système nerveux central. Aussi est-il utilisé en anesthésiologie et en soins intensifs dans les indications ci-après.

En anesthésiologie

Pour arrêter l'anesthésie générale induite et maintenue par des benzodiazépines chez des patients hospitalisés.

Pour arrêter la sédation induite par les benzodiazépines lors de brèves interventions à but diagnostique ou thérapeutique chez des patients hospitalisés ou traités en ambulatoire.

En soins intensifs

Pour diagnostiquer ou exclure une intoxication par des benzodiazépines.

Pour déterminer, en cas d'inconscience inexplicquée, si l'origine est une benzodiazépine, un autre produit pharmaceutique ou encore une atteinte cérébrale.

Pour annuler spécifiquement les effets exercés sur le système nerveux central par des doses excessives de benzodiazépines (rétablissement de la respiration spontanée et de la conscience afin d'éviter une intubation ou de permettre d'y mettre fin).

Posologie/mode d'emploi

Posologie usuelle

Anexate est uniquement destiné à l'administration par voie intraveineuse et doit être injecté par un anesthésiste ou un médecin expérimenté.

Anexate peut être administré par perfusion, dilué dans du glucose à 5% (dans de l'eau), dans une solution de Ringer-Lactate ainsi que dans les solutions salines normales.

Le produit doit être jeté 24 heures après avoir été prélevé dans une seringue ou dilué dans l'une des solutions précitées.

Le produit doit être administré selon un protocole de titration jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité.

Etant donné que certaines benzodiazépines peuvent agir plus longtemps qu'Anexate, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses répétées d'Anexate si une sédation se réinstalle après le réveil.

D'autres mesures de réanimation peuvent être prises parallèlement.

En anesthésiologie

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg, administrée par voie i.v. en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une deuxième dose (0,1 mg) peut être injectée. En cas de nécessité, ce geste peut être répété à intervalles de 60 secondes, la dose totale maximale étant de 1 mg. La dose usuelle est de 0,3 à 0,6 mg.

En soins intensifs

La dose initiale i.v. recommandée est de 0,3 mg. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, de nouvelles injections d'Anexate peuvent être pratiquées jusqu'à ce que le patient se réveille ou bien jusqu'à concurrence d'une dose totale maximale de 2 mg. En cas de récurrence de la somnolence, la perfusion i.v. de 0,1 à 0,4 mg/heure peut s'avérer utile. La vitesse de perfusion doit être réglée individuellement en fonction du degré d'éveil désiré.

En unité de soins intensifs, s'il est injecté lentement selon une titration individuelle, Anexate ne devrait pas susciter de symptômes de sevrage chez des patients traités par des benzodiazépines à des doses élevées et/ou pendant une période prolongée. En cas de manifestation inattendue d'une stimulation excessive, on peut administrer par voie i.v. 5 mg de diazépam ou 5 mg de midazolam selon une titration minutieuse en fonction de la réponse du patient.

Si l'état de conscience du patient et sa fonction respiratoire ne présentent pas d'amélioration significative après l'administration répétée de doses d'Anexate, il faut admettre que le tableau clinique n'est pas dû à des benzodiazépines.

Instructions particulières concernant la posologie

Lors de son utilisation en anesthésiologie au terme d'une intervention chirurgicale, Anexate ne doit pas être injecté avant que l'effet des myorelaxants périphériques se soit dissipé.

Pédiatrie (enfants de plus de 12 mois):

Pour lever la sédation induite par les benzodiazépines, la dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg de poids corporel (au maximum 0,2 mg) par voie i.v. en 15 secondes. En l'absence de réponse dans un délai de 45 secondes, des doses supplémentaires peuvent être administrées à intervalles d'une minute. La dose totale ne doit pas dépasser 0,05 mg/kg de poids corporel ou 1 mg.

Dans les cas suivants, Anexate ne doit être utilisé qu'avec prudence en raison de l'expérience clinique limitée:

- chez les enfants de moins d'une année pour la levée de la sédation,
- chez les patients de toutes les tranches d'âge pédiatriques pour neutraliser les effets sédatifs des benzodiazépines lors de l'anesthésie générale, pour le traitement de leur surdosage et pour la réanimation

Contre-indications

Anexate est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce produit.

Anexate est également contre-indiqué chez les patients ayant reçu des benzodiazépines pour traiter des états pouvant mettre en jeu le pronostic vital (contrôle de la pression intracrânienne à la suite d'un grave traumatisme crânio-cérébral ou traitement d'un état de mal épileptique).

Mise en garde et précautions

L'emploi d'Anexate est déconseillé chez les patients épileptiques traités depuis longtemps par des benzodiazépines. Bien qu'Anexate exerce un léger effet anticonvulsivant intrinsèque, la neutralisation soudaine de l'effet protecteur de l'agoniste benzodiazépinique peut entraîner des convulsions chez les patients épileptiques.

En cas d'intoxications mixtes par des benzodiazépines et des antidépresseurs cycliques, la toxicité des antidépresseurs peut être masquée par l'effet protecteur des benzodiazépines. En présence de signes neurovégétatifs (anticholinergiques), moteurs et cardiaques d'une grave intoxication par des tricycliques ou des tétracycliques, il convient donc de ne pas neutraliser l'effet des benzodiazépines par Anexate.

Les patients ayant reçu Anexate au titre de la neutralisation de benzodiazépines doivent être surveillés pendant une période appropriée, qui est fonction de la dose et de la durée d'action des benzodiazépines utilisées, en vue de déceler la présence éventuelle d'une resédation, d'une dépression respiratoire ou d'effets résiduels des benzodiazépines.

Si Anexate doit être administré à des patients ayant reçu des myorelaxants, il ne doit être injecté qu'après disparition complète des effets du bloc neuromusculaire.

Anexate n'est recommandé ni pour traiter une dépendance aux benzodiazépines, ni pour traiter un syndrome persistant de sevrage aux benzodiazépines.

L'injection rapide d'Anexate doit être évitée chez les patients ayant reçu des benzodiazépines à des doses élevées et/ou pendant une durée prolongée immédiatement ou jusqu'à une semaine avant l'administration d'Anexate, faute de quoi des manifestations de sevrage telles qu'agitation, anxiété, instabilité émotionnelle ainsi que légère confusion mentale et déformations des perceptions pourraient survenir (voir sous Posologie / Mode d'emploi).

Interactions

Anexate bloque les effets des benzodiazépines sur le système nerveux central en entrant en compétition avec elles au niveau de leur récepteur; Anexate bloque également l'effet produit au niveau du récepteur des benzodiazépines par des agonistes non benzodiazépiniques tels que la zopiclone, les triazolopyridazines et d'autres substances. La prudence est tout particulièrement de rigueur lorsqu'Anexate est utilisé en cas d'intoxication mixte aiguë, car la neutralisation de l'effet des benzodiazépines peut être suivie d'effets toxiques (convulsions et arythmies, par exemple) dus aux autres médicaments pris également en quantité excessive (antidépresseurs cycliques, principalement). La pharmacocinétique des agonistes benzodiazépiniques n'est pas modifiée par Anexate, et inversement.

On ne connaît pas d'interaction entre l'alcool et le flumazénil.

Grossesse, allaitement

Grossesse

Bien que les études effectuées chez l'animal avec de fortes doses d'Anexate n'aient pas révélé de signes de tératogénicité, on ne dispose pas d'études contrôlées chez la femme enceinte. C'est pourquoi il convient de rappeler le principe médical général selon lequel l'administration de tout médicament doit être évitée au cours des premiers mois de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

En cas d'urgence, l'administration parentérale d'Anexate n'est pas contre-indiquée en période d'allaitement. On ignore si le flumazénil passe dans le lait maternel.

Effets sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines

Bien que les patients soient éveillés et conscients après l'administration d'Anexate, il convient de les mettre en garde contre toute activité nécessitant une attention soutenue, par exemple la commande de machines dangereuses ou la conduite de véhicules, au cours des 24 heures qui suivent l'administration de ce produit, l'effet des benzodiazépines ingérées ou administrées au préalable pouvant réapparaître.

Effets indésirables

Lors d'utilisation en anesthésiologie, de rares cas de sensation de chaleur (flush), de nausées et/ou de vomissements ont été rapportés. Quelques patients ont ressenti de l'anxiété, des palpitations ou un sentiment d'être menacé après avoir reçu une injection rapide d'Anexate. Les effets indésirables mentionnés n'ont pas nécessité de traitement particulier.

Des convulsions ont été signalées chez des patients souffrant notoirement d'épilepsie ou de grave insuffisance hépatique, en particulier après un traitement à long terme par des benzodiazépines ou lors de surdosage de plusieurs médicaments.

En cas de surdosage de plusieurs médicaments, notamment d'antidépresseurs cycliques, la neutralisation de l'effet de benzodiazépines par Anexate peut être associée à des effets indésirables (tels que convulsions et arythmies).

Chez des patients sous traitement de longue durée par des benzodiazépines ou chez des patients ayant arrêté ce type de traitement depuis quelques semaines, une injection rapide d'Anexate peut provoquer des symptômes de sevrage aux benzodiazépines. Ces symptômes devraient disparaître après injection i.v. lente de 5 mg de diazépam ou de 5 mg de midazolam.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous flumazénil seul se sont limités à l'obnubilation, à des douleurs au site d'injection, à une sudation accrue, à des céphalées ainsi qu'à des troubles visuels et de l'accommodation.

Troubles psychiatriques

Fréquents: agitation (angoisse, nervosité, sécheresse de la bouche, tremor, palpitations, troubles du sommeil, dyspnée, hyperventilation), labilité émotionnelle (pleurs anormaux, dépersonnalisation, euphorie, larmoiement accru, dépression, dysphorie, paranoïa).

Très rares: frayeur et accès de panique chez les patients anamnestiquement connus pour des troubles paniques

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après une injection rapide d'Anexate chez les patients traités au long cours par des benzodiazépines.

Système nerveux

Très fréquents: obnubilation (vertiges, ataxie) (10%).

Fréquents: céphalées, paresthésies (troubles de la sensibilité, hypoesthésie).

Rares: confusion (altération de la concentration, délire), convulsions (voir sous «Mises en garde et précautions»), somnolence (stupeur).

Troubles oculaires

Fréquents: troubles visuels (rétrécissements du champ visuel, diplopie).

Oreille et conduit auditif

Rares: troubles auditifs (altération transitoire du sens de l'ouïe, hyperacousie, acouphènes).

Troubles vasculaires

Fréquents: vasodilatation cutanée (sudation, flush, bouffées de chaleur).

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: vomissements (11%).

Fréquents: nausées.

Troubles généraux

Fréquents: fatigue (asthénie, malaise), douleurs au site d'injection (thrombophlébite, modifications cutanées, exanthème).

Surdosage

On ne possède qu'une expérience très limitée du surdosage aigu d'Anexate chez l'être humain.

Il n'existe aucun antidote spécifique contre un surdosage d'Anexate. Le traitement d'un surdosage d'Anexate repose sur les mesures générales de la médecine d'urgence, y compris le contrôle et la stabilisation des fonctions vitales et la surveillance du status clinique du patient.

Même lors d'administration à raison de 100 mg i.v., aucun signe de surdosage n'a été observé. En ce qui concerne les éventuels symptômes de sevrage imputables à l'agoniste, voir sous «Posologie usuelle».

Propriétés/Effets

Code ATC: V03AB25

Mécanisme d'action

Le flumazénil, un dérivé de l'imidazo-benzodiazépine, antagonise l'effet des benzodiazépines sur le système nerveux central. Par inhibition compétitive, il bloque l'activité au niveau du site de liaison des benzodiazépines sur le complexe récepteur GABA/récepteur des benzodiazépines. La preuve de cet effet antagoniste a été apportée dans le cadre d'essais réalisés avec 17 dérivés benzodiazépiniques. En expérimentation animale, les effets produits par des substances ne présentant pas d'affinité pour le récepteur des benzodiazépines (par exemple, les barbituriques, l'éthanol, le

méprobamate, les substances GABA-mimétiques, les agonistes du récepteur de l'adénosine et autres agents) n'ont pas été modifiés par Anexate, mais les effets exercés par des agonistes non benzodiazépiniques du récepteur des benzodiazépines, tels que les cyclopyrrolones (la zopiclone, par exemple) et les triazolopyridazines, ont été bloqués. Les effets hypnotique et sédatif des benzodiazépines sont rapidement neutralisés par Anexate injecté par voie intraveineuse (1-2 minutes) et peuvent réapparaître progressivement en l'espace de quelques heures selon la demi-vie des produits et le rapport entre les doses d'agoniste et d'antagoniste administrées.

Dans certains modèles animaux destinés à la mesure de l'activité, le flumazénil agit comme un agoniste partiel faible; cependant, chez l'être humain, son effet agoniste n'est que minime, voire inexistant.

Chez les animaux traités par de fortes doses de benzodiazépines pendant plusieurs semaines, Anexate a déclenché l'apparition de symptômes de sevrage. Un effet analogue a également été observé chez des humains adultes.

Pharmacodynamique

La durée et l'intensité de la neutralisation de l'effet sédatif des benzodiazépines dépendent de la dose et de la concentration plasmatique de flumazénil. Lors du traitement de patients auxquels les benzodiazépines ont été administrées à la posologie sédatrice habituelle, des doses d'Anexate d'environ 0,1 à 0,2 mg (correspondant à des pics de concentration plasmatique de 3 à 6 ng/ml) ont en général exercé un effet antagoniste partiel, alors que des doses plus élevées allant de 0,4 à 1 mg (correspondant à des pics de concentration plasmatique de 12 à 28 ng/ml) ont en général abouti à un antagonisme complet. En règle générale, la neutralisation de l'effet des benzodiazépines se manifeste dans un intervalle de 1 à 2 minutes après l'injection d'Anexate. Après 3 minutes, 80% de l'effet est atteint et l'effet maximum d'Anexate se développe après 6 à 10 minutes. La durée et l'intensité de la neutralisation de l'effet des benzodiazépines dépendent de la concentration plasmatique de la benzodiazépine sédatrice ainsi que de la dose d'Anexate administrée.

Chez les sujets sains, l'administration isolée d'Anexate n'a pas modifié la pression intraoculaire et a neutralisé la diminution de la pression intraoculaire qui s'observe après l'administration de midazolam.

Efficacité clinique

Anexate a été administré à des adultes pour neutraliser l'effet des benzodiazépines dans le cadre d'une sédation vigile, lors de l'anesthésie générale, ainsi que comme traitement lors d'une suspicion de surdosage de benzodiazépines. Des informations restreintes provenant d'études non contrôlées chez l'enfant ne sont disponibles que concernant l'utilisation d'Anexate pour neutraliser l'effet des benzodiazépines lors de sédation vigile.

Sédation vigile (adultes)

Anexate a été évalué au cours de quatre études portant sur 970 patients ayant reçu en moyenne 30 mg de diazépam ou 10 mg de midazolam (avec ou sans narcotique) à des fins de sédation dans le cadre d'interventions diagnostiques ou chirurgicales stationnaires ou ambulatoires. Anexate s'est révélé être un produit efficace pour neutraliser les effets sédatifs et psychomoteurs des benzodiazépines; par ailleurs, l'amnésie a été réduite à un degré moins complet et moins soutenu. Au cours de ces études, Anexate a été administré à une posologie initiale de 0,4 mg i.v. (deux doses de 0,2 mg); des doses supplémentaires de 0,2 mg (jusqu'à un maximum de 1 mg) ont été administrées au besoin pour obtenir l'état de conscience complet.

Un état complet d'éveil a pu être restitué chez 78% des patients traités avec le flumazénil. Environ la moitié de ces patients ont répondu à des doses de 0,4 à 0,6 mg, alors que les patients de l'autre moitié ont nécessité des doses de 0,8 à 1 mg. Des effets indésirables ne se sont produits que rarement chez les patients ayant reçu une dose égale ou inférieure à 1 mg, mais des cas de douleur au site d'injection, d'agitation ou d'anxiété sont survenus. La levée de la sédation n'était pas en relation avec la survenue plus fréquente d'une analgésie insuffisante ou un besoin accru de narcotiques. Alors que la plupart des patients étaient restés éveillés au cours de l'entière période de surveillance de trois heures qui a suivi l'intervention effectuée, une resédation a cependant été observée chez 3-9% d'entre eux. Celle-ci s'est produite le plus souvent chez les patients qui avaient reçu les benzodiazépines à une posologie élevée (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Anesthésie générale chez les adultes

Anexate a été évalué au cours de quatre études portant sur 644 patients qui ont reçu du midazolam pour induire et/ou maintenir une narcose soit combinée, soit par inhalation. Le midazolam a en général été administré à une posologie allant de 5 à 80 mg, soit seul, soit en association à des myorelaxants, du gaz hilarant, des anesthésiques régionaux ou locaux, des narcotiques et/ou des narcotiques par inhalation. Le flumazénil a été administré à une dose initiale de 0,2 mg par voie i.v.; des doses supplémentaires de 0,2 mg ont été administrées en cas de nécessité (jusqu'à une dose maximale de 1 mg) pour obtenir une réponse complète. Ces doses ont neutralisé la sédation et rétabli la fonction psychomotrice de façon efficace; lors du test du rappel d'images, la mémoire n'a cependant pas atteint sa capacité maximale. Chez les patients qui avaient reçu plusieurs narcotiques supplémentaires en plus des benzodiazépines, Anexate s'est révélé moins efficace pour neutraliser la sédation.

81% des patients sous sédation par le midazolam ont répondu au flumazénil et étaient par la suite entièrement éveillés ou seulement encore légèrement somnolents. 36% de ces patients ont répondu à des doses allant de 0,4 à 0,6 mg, alors que 64% d'entre eux ont nécessité des doses de 0,8 à 1 mg.

Une resédation est survenue chez 10 à 15% des patients examinés qui avaient répondu à Anexate; celle-ci s'est produite plus fréquemment après administration de doses élevées de midazolam (> 20 mg), après des interventions prolongées (> 60 minutes) ainsi qu'après l'utilisation de bloqueurs neuromusculaires (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Traitement en cas de suspicion de surdosage de benzodiazépines chez l'adulte

Anexate a été examiné au cours de deux études portant sur 497 patients chez lesquels un surdosage de benzodiazépines (seules ou associées à diverses autres substances) a été suspecté. Il a été montré au cours de ces études qu'une benzodiazépine était présente parmi les substances surdosées chez 299 patients; 80% des 148 patients auxquels Anexate a été administré ont réagi par une amélioration de leur niveau de conscience. 75% des patients chez lesquels Anexate s'est révélé efficace ont répondu à une dose totale allant de 1 à 3 mg.

La levée de la sédation était associée à la survenue plus fréquente de symptômes d'une excitation du système nerveux central. 1 à 3% des patients traités avec le flumazénil ont nécessité un traitement supplémentaire en raison d'agitation ou d'angoisse. Des effets indésirables sévères ne se sont que rarement produits, mais des crises convulsives ont été toutefois observées au cours de ces études chez 6 des 446 patients traités avec le flumazénil. 4 de ces 6 patients avaient pris de hautes doses d'antidépresseurs cycliques, ce qui a accru le risque de convulsions (cf. «Mises en garde et précautions»).

Utilisation en pédiatrie:

La sécurité du flumazénil pour la levée de la sédation induite par les benzodiazépines a été étudiée chez des patients pédiatriques à partir de l'âge d'une année (107 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans). Ces patients ont reçu jusqu'à 5 injections de flumazénil à une posologie de 0,01 mg/kg, jusqu'à une dose cumulée de 1,0 mg au maximum et à une vitesse ne dépassant pas 0,2 mg/min.

Dans le cas de 60 patients qui étaient entièrement réveillés après 10 min, la sédation est réapparue chez 7 d'entre eux. La sédation n'est toutefois pas retournée à son niveau initial chez aucun de ces patients (âgés de 1 à 5 ans). La nature et la fréquence des effets indésirables chez ces patients pédiatriques étaient similaires à celles observées auparavant chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité du flumazénil pour lever la sédation chez les patients pédiatriques de moins d'une année n'ont pas été prouvées.

La sécurité et l'efficacité du flumazénil dans le cadre des autres indications agréées chez l'adulte n'ont pas été prouvées chez les patients pédiatriques.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du flumazénil est proportionnelle à la dose à l'intérieur et au-dessus du domaine thérapeutique (jusqu'à 100 mg).

Distribution

Le flumazénil est une base faiblement lipophile qui se lie dans une proportion d'environ 50% aux protéines plasmatiques, dont deux tiers à l'albumine.

Le flumazénil témoigne d'une distribution étendue dans le compartiment extravasculaire. Pendant la phase de distribution, les concentrations plasmatiques de flumazénil diminuent avec une demi-vie de 4 à 11 minutes. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 0,95 l/kg, valeur proche de celle des benzodiazépines ayant une structure apparentée.

Métabolisme

Le flumazénil est en grande partie métabolisé dans le foie. L'acide carboxylique est le principal métabolite retrouvé dans le plasma (forme libre).

Le principal métabolite identifié dans l'urine est l'acide carboxylique sous forme libre et glucuronisée. Lors de tests pharmacologiques, ce principal métabolite s'est avéré inactif à la fois en tant qu'agoniste et en tant qu'antagoniste des benzodiazépines.

Élimination

Le flumazénil est éliminé presque entièrement (à 99%) par voie extra-rénale. On ne retrouve pratiquement pas de flumazénil inchangé dans l'urine, ce qui renvoie à une dégradation métabolique complète du médicament.

L'élimination de flumazénil radiomarqué est pour l'essentiel terminée au bout de 72 heures, et, selon les métabolites, 90-95% de la radioactivité se retrouvent dans l'urine et 5-10% dans les fèces.

La clairance plasmatique totale est en moyenne de 1 l/min; elle peut être attribuée presque exclusivement à la clairance hépatique. Le faible taux de la clairance rénale suggère qu'il y a réabsorption efficace du produit après la filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination du produit est de 50-60 minutes en moyenne.

Lors de la prise de nourriture pendant la perfusion intraveineuse de flumazénil, la clairance augmente de 50%, ce qui résulte très probablement de l'irrigation hépatique accrue à la suite des repas.

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez les insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination du flumazénil est prolongée et la clairance totale plus faible que chez les personnes saines. Un âge avancé, le sexe, l'hémodialyse et une insuffisance rénale n'exercent pas d'influence notable sur la pharmacocinétique du flumazénil.

La demi-vie d'élimination chez les enfants (1-17 ans) est plus variable que chez les adultes et s'élève en moyenne à 40 minutes (étendue de 20 à 75 minutes). La clairance normalisée par rapport au poids corporel et le volume de distribution se situent dans les mêmes plages que chez les adultes.

Données précliniques

Toxicité aiguë

Les résultats des études portant sur la toxicité aiguë du flumazénil lors de son administration intraveineuse ont révélé une DL₅₀ de 160 mg/kg chez la souris, de 120 mg/kg chez le rat mâle et de 120 mg/kg chez le rat femelle.

Mutagénicité

Aucune indication concernant un potentiel mutagène n'a été révélée dans six systèmes de test sur sept. Un faible effet indiquant une modification de l'ADN a cependant été observé dans un système in vitro, mais seulement à des concentrations cytotoxiques. Cet effet n'a pas été confirmé au cours de deux études ultérieures, dont l'une in vivo.

Toxicité de la reproduction

Les études de toxicologie reproductive n'ont pas mis en évidence d'altérations de la fertilité ou du comportement reproducteur.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant la manipulation

Le produit doit être jeté 24 heures après avoir été prélevé dans une seringue ou dilué dans du glucose à 5% (dans de l'eau), dans une solution de Ringer-Lactate ou dans une solution physiologique de chlorure de sodium (0,9% NaCl).

Présentation

Ampoules de 5 ml à 0.5 mg	5, 25
Ampoules de 10 ml à 1 mg	5, 25

Médicament: tenir hors de portée des enfants
--

Mise à jour de l'information: janvier 2009

Fabriqué pour F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse
par CENEXI SAS, Fontenay-sous-Bois, France