

Plasma concentrations of flumazenil following intranasal administration in children.

Scheepers Louis D. BSC, MBBCH, FRCPC; Montgomery, Carolyne J. MD, FRCPC; Kinahan, Anna M. MD. Can J Anesth 2000. 47:2. pp 120-124.

Purpose: A pharmacokinetic study in children to determine plasma flumazenil concentrations after the intranasal administration of $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Methods: Following institutional approval and informed written consent, 11 ASA physical status I-II patients, aged two to six years, undergoing general anesthesia for dental surgery were recruited. After induction, $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ flumazenil Anexate®, Roche, $0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0.4 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) were administered via a syringe as drops, prior to nasal intubation. Venous plasma samples were drawn prior to administration of flumazenil ($t=0$), and then at 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, and 120 min thereafter. The plasma samples were immediately processed by the on-site laboratory and then stored at -70°C , before batch analysis via high performance liquid chromatography assay. Pharmacokinetic data calculations were performed using WinNonLin software (Scientific Consulting Inc.).

Results: Eleven patients were studied, but data for one patient were discarded due to insufficient sampling. The median age was 4.3 yr (range 3 to 6), with a median weight of 18.9 kg (range 14.9 to 22.2). There were seven boys and three girls. Mean C_{max} was $67.8 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (SD 41.9), with T_{max} at two minutes. The calculated half-life was 122 min (SD 99).

Conclusion: The mean plasma concentrations of flumazenil attained were similar to those reported after intravenous administration, and may be sufficient to antagonize the side-effects of benzodiazepines. This route of administration may be useful when the intravenous route is not readily available.

Objectif : Déterminer, par une étude pharmacocinétique chez des enfants, la concentration plasmatique de flumazénil après l'administration intranasale de $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Méthode : Après avoir obtenu les autorisations écrites de l'institution et des parents, on a recruté 11 patients, d'état physique ASA I-II, âgés de deux à six ans, qui devaient subir une intervention dentaire sous anesthésie générale. À la suite de l'induction, $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de flumazénil (Anexate®, Roche, $0.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0.4 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)) ont été administrés en gouttelettes au moyen d'une seringue avant l'intubation nasale. Des échantillons plasmatiques veineux ont été pris avant l'administration de flumazénil ($t = 0$), et ensuite à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, et 120 min. Les échantillons plasmatiques ont été immédiatement traités au laboratoire sur place et conservés à -70°C , avant l'analyse du tout par chromatographie à haute performance. Les calculs pharmacocinétiques ont été réalisés avec le logiciel WinNonLin (Scientific Consulting Inc.).

Résultats : Les données d'un seul patient sur 11 ont été refusées pour échantillons insuffisants. L'âge moyen des enfants, dont sept garçons et trois filles, était de 4,3 ans (limites de 3 à 6), et le poids moyen était de 18,9 kg (limites de 14,9 à 22,2). La C_{max} moyenne était de $67,8 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (écart type de 41,9), et un T_{max} à deux minutes. La demi-vie était de 122 min (écart type de 99).

Conclusion : Les concentrations plasmatiques moyennes de flumazénil obtenues ont été similaires à celles qui suivent l'administration intraveineuse et peuvent être suffisantes pour contrer les effets secondaires des benzodiazépines. L'administration par voie nasale peut se révéler utile lorsque la voie intraveineuse n'est pas facilement accessible.