

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NUCTALON 2 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Estazolam..... 2,000 mg
Pour un comprimé

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 79,30 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond et plat, portant l'inscription « 2 » en relief sur une face et une barre de cassure transversale sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux ou quatre doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :
Insomnie occasionnelle,
Insomnie transitoire.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'utilisation de l'estazolam n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'étude. De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).
Voie orale.

Posologie

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 2 mg par jour.

La prise aura lieu immédiatement avant le coucher.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

La durée du traitement doit être présentée au patient :

2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage),
2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un évènement grave).

La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de réduire la posologie de moitié par exemple. Cette présentation n'est pas adaptée à l'utilisation dans ces populations particulières.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- Myasthénie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DEPENDANCE :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHENOMENE DE REBOND :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (voir rubrique 4.2) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ET REACTIONS PARADOXALES :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,

- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.
- Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

USAGE CONCOMITANT DES BENZODIAZEPINES ET DES OPIOÏDES :

L'utilisation concomitante de NUCTALON et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou autres médicaments apparentés avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Si la décision de prescrire NUCTALON avec des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

RISQUE D'ACCUMULATION :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

SUJET AGE :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Précautions particulières d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

DUREE DE TRAITEMENT :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (voir rubrique 4.2).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

POPULATION PEDIATRIQUE :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez

l'enfant avec l'estazolam.

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.4). Cette présentation n'est pas adaptée à l'utilisation dans ces populations particulières.

INSUFFISANT RESPIRATOIRE :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); antipsychotiques; barbituriques; anxiolytiques; autres hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; baclofène; thalidomide, pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Barbituriques

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Opioïdes

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou autres médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de mort en raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4)

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et / ou cardiaque.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^o et/ou 3^o trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs f?taux et une variabilité du rythme cardiaque f?tal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de l'estazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de l'estazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par estazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Estazolam a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8)

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines. L'association avec l'alcool est déconseillée en raison de la potentialisation des effets sédatifs par l'alcool (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Affections gastro-intestinales

- Nausée, sécheresse buccale et constipation

Affections psychiatriques et du système nerveux (voir rubrique 4.4)

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement et réactions paradoxales, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- hypotonie musculaire, asthénie

Affections oculaires

- Diplopie

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HYPNOTIQUES ET SEDATIFS, code ATC : N05CD04

L'estazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédatif,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZD1 et BZD2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption de l'estazolam est rapide.

Distribution

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'estazolam est de 17 heures.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Biotransformation et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le faible pourcentage d'estazolam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Les métabolites de l'estazolam sont ensuite glycuconjugués, ce qui aboutit à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Benzodiazépine à demi-vie longue : L'ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration permet de réduire un éventuel surdosage lié à une élévation du plateau des concentrations plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

25 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

cheplapharm Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 321 790 6 0 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 321 791 2 1 : 25 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 321 792 9 9 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.