1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lormetazepam Sandoz 1 mg comprimés
Lormetazepam Sandoz 2 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lormetazepam Sandoz 1 mg comprimés :

Chaque comprimé contient 1,00 mg de lormétazépam.
Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé contient 86,40 mg de lactose monohydraté.

Lormetazepam Sandoz 2 mg comprimés :

Chaque comprimé contient 2,00 mg de lormétazépam.
Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé contient 86,40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Lormetazepam Sandoz 1 mg comprimés :
Comprimés ronds et blancs, portant une barre de cassure sur une face.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Lormetazepam Sandoz 2 mg comprimés :
Comprimés ronds et blancs, portant une barre de cassure sur les deux faces.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insomnie.
Les benzodiazépines ne sont indiquées que si l'affection est sévère, si elle invalidante ou si elle engendre une souffrance extrême pour le patient.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il faut déterminer la posologie et la durée du traitement de manière individuelle. Il faut prescrire la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. La durée du traitement varie généralement de quelques jours à deux semaines, avec une durée maximale de quatre semaines, en incluant la phase de réduction progressive de la dose.

Adultes : 0,5 mg à 1,5 mg avant le coucher. La posologie initiale peut ensuite être augmentée à 2 mg dans certains cas, si cela s'avère nécessaire.

Patients âgés : Il est préférable d'utiliser la dose adulte la plus faible chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Le lormétazépam ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans sans avoir soigneusement évalué la nécessité du traitement.

Pour les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique légère à modérée ou une insuffisance hépatique, une diminution de la dose doit être envisagée.

Il faut prendre les comprimés avec une petite quantité d'une boisson, avant le coucher.

4.3 Contre-indications

Lormetazepam Sandoz est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire sévère (par exemple, broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère), syndrome d'apnées du sommeil.
- Intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques ou aux médicaments psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, lithium).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse et allaitement (voir également rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir également rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »). Elle varie généralement de quelques jours à deux semaines, avec une durée maximale de quatre semaines, en incluant le temps nécessaire pour diminuer progressivement la dose du médicament.

Au début du traitement, il peut s'avérer utile d'informer le patient que le traitement sera de durée limitée et de lui expliquer clairement la manière dont la dose sera progressivement réduite.

Ne jamais prolonger le traitement sans réévaluer le patient.

Pour toute information supplémentaire concernant l'utilisation chez les patients de moins de 18 ans, voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration ».

Tolérance

Une certaine perte d'efficacité de l'effet hypnotique peut se développer après une utilisation répétée de plusieurs semaines.

Avertir les patients qu'étant donné que leur tolérance à d'autres médicaments déprimant le SNC diminuera en présence de lormétazépam, ils doivent éviter de prendre ces substances ou les prendre à une posologie réduite.

Dépendance

L'utilisation de lormétazépam et d'autres benzodiazépines peut engendrer une dépendance physique et psychique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments. L'utilisation de lormétazépam doit donc être évitée chez les personnes ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus médicamenteux. Un abus de benzodiazépines a été rapporté.

Une dépendance peut induire la survenue de symptômes de sevrage, surtout en cas d'arrêt brutal du traitement.
Le traitement doit donc toujours être arrêté progressivement.

Les symptômes signalés après l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines incluent : céphalées, myalgies, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, sueurs et survenue de symptômes « de rebond », où les symptômes ayant nécessité le traitement par benzodiazépines réapparaissent sous une forme renforcée. Ces symptômes peuvent être difficiles à distinguer des symptômes initiaux ayant nécessité la prescription du médicament.

Les symptômes suivants ont été décrits dans des cas sévères : déréalisation ; dépersonnalisation ; hyperacousie ; acouphènes ; engourdissement et picotements dans les extrémités ; hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ; mouvements involontaires ; vomissements ; hallucinations ; convulsions. Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les patients ayant des affections convulsives préexistantes ou prenant d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif, tels que les antidépresseurs.

L'utilisation de benzodiazépines à courte durée d'action dans certaines indications peut provoquer l'apparition de symptômes de sevrage en présence de taux plasmatiques thérapeutiques, en particulier à doses élevées.

La survenue de cet effet est peu probable avec le lormétazépam car sa demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Néanmoins, après l'utilisation prolongée et/ou l'utilisation de doses élevées de benzodiazépines à durée d'action significativement plus longue, le passage à un traitement par Lormetazepam Sandoz peut induire l'apparition de symptômes de sevrage.

<u>Insomnie de rebond et anxiété</u>

A l'arrêt du traitement, il a été décrit un syndrome transitoire qui se caractérisait par la réapparition sous une forme renforcée des symptômes ayant nécessité le traitement.

Le risque de symptômes de sevrage/de rebond étant plus important après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la dose jusqu'à l'arrêt définitif du traitement.

Avertir le patient concernant la possibilité de symptômes de rebond afin de minimiser l'anxiété qui pourrait être engendrée par ces symptômes s'ils devaient survenir à l'arrêt du traitement (voir également rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

<u>Amnésie</u>

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Cette affection survient le plus fréquemment dans les premières heures suivant l'administration du produit. Ainsi, afin de limiter ce risque, les patients doivent veiller à pouvoir dormir de manière ininterrompue pendant 7 à 8 heures (voir également rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

<u>Réactions psychiatriques et paradoxales</u>

Les benzodiazépines peuvent causer des réactions telles qu'une instabilité psychomotrice, une agitation, une irritabilité, une agressivité, un délire, des accès de colère, des cauchemars, des hallucinations, des psychoses, un comportement inadapté et d'autres effets indésirables au niveau du comportement. Le cas échéant, il convient d'arrêter le traitement.

Ces réactions sont plus fréquentes chez les enfants et les patients âgés, ainsi que chez les patients ayant un syndrome cérébral organique.

Une dépression préexistante peut être mise au jour pendant le traitement par benzodiazépines. Le traitement peut provoquer le suicide chez ces patients (voir également rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

Groupes de patients spécifiques

- *Patients pédiatriques*

En cas d'insomnie, Lormétazépam ne doit pas être administré chez les patients âgés de moins de 18 ans sans avoir soigneusement évalué la nécessité du traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

- *Patients âgés*

Les benzodiazépines peuvent être associées à un risque accru de chutes en raison d'effets indésirables incluant une ataxie, une faiblesse musculaire, des étourdissements, une somnolence et une fatigue ; il est dès lors recommandé de traiter les patients âgés avec prudence.

Les patients âgés doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

- *Patients présentant une ataxie spinale ou cérébelleuse*

Le Lormétazépam doit être administré avec prudence chez les patients présentant une ataxie spinale ou cérébelleuse (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

- *Patients ayant une insuffisance respiratoire chronique*

Il est également recommandé d'administrer des doses plus faibles chez les patients ayant une insuffisance respiratoire chronique, en raison du risque de dépression respiratoire associé au traitement (voir rubriques 4.2 « Posologie et mode d'administration » et 4.3 « Contre-indications »).

- *Patients ayant une insuffisance hépatique*

Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, une diminution de la dose doit être envisagée (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).
Les données pharmacocinétiques sont limitées concernant l'administration d'une dose unique de Lormétazépam chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez ces patients, la diminution de la clairance plasmatique entraîne des valeurs en moyenne deux fois plus élevées de la concentration plasmatique et de l'exposition systémique (ASC). Toutefois, on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique issue d'études cliniques menées sur l'administration répétée de doses de Lormétazépam au sein de cette population de patients.

Il est recommandé de traiter les patients présentant une insuffisance hépatique sévère avec prudence, étant donné que les benzodiazépines peuvent entraîner une encéphalopathie.

- *Patients ayant une insuffisance rénale sévère*

Le lormétazépam doit s'administrer avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

L'utilisation de lormétazépam et d'autres benzodiazépines n'est pas recommandée comme traitement de première ligne d'une maladie psychotique.

Le lormétazépam et d'autres benzodiazépines ne doivent pas s'utiliser en monothérapie pour le traitement de l'anxiété associée à la dépression (risque de suicide) ni pour le traitement de troubles du sommeil associés la dépression.

- Autres mises en garde

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp (un déficit observé dans certaines populations de Laponie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Certains patients prenant des benzodiazépines ont développé une dyscrasie sanguine, et certains ont présenté des élévations des taux d'enzymes hépatiques. Si l'on estime que des cures répétées de traitement sont cliniquement nécessaires, il est recommandé d'évaluer régulièrement les fonctions hématologique et hépatique.

Même si une hypotension n'est survenue que rarement, les benzodiazépines doivent s'administrer avec prudence chez les patients pouvant présenter des complications cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales en cas de chute de la tension artérielle. C'est particulièrement important chez les patients âgés.

Un abus de benzodiazépines a été signalé.

La prudence est de rigueur chez les patients ayant un glaucome à angle fermé.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes:
L'utilisation concomitante de lormétazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que le lormétazépam et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire du lormétazépam en même temps que des opioïdes, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis étroitement à la recherche de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé que les patients et leurs soignants (le cas échéant) soient informés de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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

Lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont administrés en concomitance avec de l'alcool, l'effet des benzodiazépines est renforcé.

La consommation simultanée d'alcool n'est pas recommandée. Il convient de faire particulièrement preuve de prudence avec les médicaments qui abaissent la fonction respiratoire, comme les opioïdes (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution), surtout chez les patients âgés.

Le Lormétazépam doit être administré avec prudence en cas d'association à d'autres dépresseurs du SNC. L'effet dépresseur du SNC peut être majoré lors de l'administration concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/de sédatifs, de certains antidépresseurs, d'opioïdes, d'antiépileptiques, d'anesthésiques et d'antihistaminiques H1 sédatifs.

En cas d'utilisation d'analgésiques narcotiques, une augmentation de la sensation d'euphorie peut également survenir. Cela peut augmenter la dépendance psychique.

Des interactions ont été rapportées entre les benzodiazépines et d'autres classes de médicaments, comme les bêtabloquants, les glycosides cardiotoniques, les méthylxanthines, les contraceptifs oraux et plusieurs antibiotiques (ex. la rifampicine). Les patients traités simultanément avec des

bêtabloquants, des glycosides cardiotoniques, des méthylxanthines, des contraceptifs oraux et des antibiotiques, doivent être traités avec prudence, surtout au début du traitement par lormétazépam.
L'effet sédatif peut être renforcé en cas d'association du médicament avec de l'alcool, ce qui peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Association à prendre en considération : Association avec les médicaments déprimant le SNC.

Un renforcement de l'effet dépresseur sur le SNC peut survenir en cas d'administration concomitante avec des antipsychotiques (neuroleptiques), des hypnotiques, des anxiolytiques/sédatifs, des antidépresseurs, des analgésiques narcotiques, des antiépileptiques, des anesthésiques et des antihistaminiques sédatifs.

Dans le cas des analgésiques narcotiques, un renforcement de l'euphorie peut également survenir, induisant une augmentation de la dépendance psychique.

Les substances inhibant certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent renforcer l'activité des benzodiazépines. Cette remarque s'applique également, bien que dans une moindre mesure, aux benzodiazépines qui sont uniquement métabolisées par conjugaison.

L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris ceux du lormétazépam.

L'administration concomitante de clozapine devrait induire un renforcement des effets sédatifs, une augmentation de la salivation et une ataxie.

Opioïdes :
L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que le lormétazépam et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

En règle générale, le lormétazépam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

Femmes en âge de procréer
Si le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, celle-ci doit être invitée à contacter son médecin en vue d'interrompre le traitement si elle a l'intention de tomber enceinte ou si elle suspecte une grossesse.

Grossesse
Si, pour des raisons médicales impératives, le produit est administré en fin de grossesse ou si des doses élevées sont administrées pendant l'accouchement, on peut s'attendre à la survenue des effets suivants chez le nouveau-né : hypothermie, hypotonie et dépression respiratoire modérée.

Les nouveau-nés issus d'une mère ayant pris des benzodiazépines de manière chronique à la fin de la grossesse peuvent développer une dépendance physique et présenter un certain risque de symptômes de sevrage pendant la période postnatale.

Allaitement
Les benzodiazépines sont excrétées dans le lait maternel et ne doivent donc pas être administrées à des mères allaitantes.

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

Le lormétazépam induit le sommeil. Il peut altérer les capacités de réaction, perturber la concentration et causer une amnésie, en particulier au début du traitement ou après une augmentation de la dose. La somnolence peut également persister le matin suivant l'administration du médicament. Il est déconseillé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines nécessitant une attention ou une concentration particulière, tant qu'il n'est pas certain que l'aptitude à réaliser ces activités n'est pas altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Au début du traitement, les symptômes suivants peuvent survenir : une somnolence pendant la journée, un trouble émotionnel, des pertes de connaissance, un état confusionnel, de la fatigue, des maux de tête, des sensations vertigineuses, une faiblesse musculaire, une ataxie et une vision double. Ces effets disparaissent en général après plusieurs administrations.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment chez les patients traités par le Lormétazépam sont des maux de tête, une sédation et un sentiment d'anxiété.

Les effets indésirables les plus graves qui ont été observés chez les patients traités par le Lormétazépam comprennent des angioedèmes, des suicides aboutis et des tentatives de suicide, avec généralement un masquage de la dépression préexistante.

Tableau des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables observés avec le lormétazépam selon leur classe de systèmes d'organes. La terminologie MedDRA la plus adaptée a été utilisée pour décrire un effet donné, ses synonymes et les affections qui y sont associées.

Les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques (chez 852 patients ; dose administrée : 0,5 mg à 3 mg de lormétazépam) sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition.

Les effets indésirables identifiés suite à la commercialisation du produit, et dont la fréquence n'a pas pu être déterminée, sont listés dans la colonne « fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont listés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables rapportés dans le cadre des études cliniques ou suite à la commercialisation du produit chez les patients traités par Lormétazépam

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections du système immunitaire		Angioedème*	
Affections psychiatriques		Anxiété Baisse de la libido	Suicide abouti (masquage d'une dépression préexistante)* Tentative de suicide (masquage d'une dépression préexistante)* Psychose aiguë§

			Hallucinations§ Dépendance Dépression (masquage d'une dépression préexistante)* Délire§ Syndrome de sevrage (insomnie rebond)§ Agitation§ Agressivité§ Irritabilité§ Nervosité§ Accès de colère§ Cauchemars§ Comportement inapproprié§ Troubles émotionnels
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements Sédation Somnolence Troubles de l'attention Amnésie Troubles de la vision Troubles de l'élocution Dysgueusie Bradypsychie	Etat confusionnel Altération de la conscience Ataxie§ Faiblesse musculaire§
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections gastro-intestinales		Vomissements Nausées Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen Constipation Sécheresse de la bouche	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Urticaire Exanthème
Affections du rein et des voies urinaires		Troubles de la miction	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Hyperhidrose	Fatigue§
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			

*) Effets indésirables engageant le pronostic vital et/ou pour lesquels des décès ont été rapportés.
§) Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Description de certains effets indésirables

Dépendance
L'administration de Lormétazépam et d'autres benzodiazépines peut induire le développement d'une dépendance physique et psychique.

Lorsqu'une dépendance physique se développe, une interruption soudaine du traitement peut être accompagnée de symptômes de sevrage. Certains d'entre eux comprennent une anxiété marquée, une

tension, une nervosité, un état confusionnel, une irritabilité, des maux de tête ou des douleurs musculaires. Dans de graves cas, les symptômes suivants ont été rapportés : un détachement de la réalité, une dépersonnalisation, des hallucinations, une paresthésie des membres, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, une hyperacousie et des crises d'épilepsie.

Pour plus d'informations sur le phénomène de dépendance/sevrage, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Affections psychiatriques
Une anxiété rebond peut survenir lorsque la prise du médicament est interrompue (voir 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Réactions psychiatriques et paradoxales : lorsque le Lormétazépam est utilisé, des réactions comme une nervosité, une agitation, une irritabilité, une agressivité, un délire, des accès de colère, des cauchemars, des hallucinations, une psychose, un comportement anormal inapproprié et d'autres troubles du comportement peuvent survenir.

L'utilisation de benzodiazépines, comme le Lormétazépam, peut masquer une dépression préexistante. Des suicides peuvent être déclenchés chez ces patients. Le lormétazépam doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de dépression.

Troubles du système nerveux
Amnésie : le lormétazépam peut entraîner une amnésie antérograde.

Déclaration d'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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Comme c'est le cas avec d'autres benzodiazépines, un surdosage de lormétazépam n'est pas une situation potentiellement fatale sauf en cas d'association avec d'autres substances déprimant le SNC (y compris l'alcool).

Au cours de la prise en charge clinique d'un surdosage par un médicament quelconque, il faut tenir compte du fait que le patient peut avoir pris plusieurs médicaments et qu'une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès, peuvent survenir. Il convient d'accorder une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire si le patient nécessite une prise en charge en soins intensifs.

Les symptômes d'une intoxication légère au lormétazépam sont une somnolence, une fatigue, des symptômes ataxiques et des troubles de la vision. La prise orale de dose élevées peut causer des symptômes variant d'un sommeil profond à une inconscience, une dépression respiratoire et une hypotension.

Les patients présentant des symptômes plus légers d'intoxication doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le sommeil.

Après un surdosage de lormétazépam ou d'autres benzodiazépines, il faut induire des vomissements (dans l'heure suivant l'ingestion) si le patient est conscient, ou réaliser un lavage gastrique s'accompagnant d'une protection des voies respiratoires si le patient est inconscient. Si la vidange gastrique n'offre aucun bénéfice, on administrera du charbon activé afin de réduire l'absorption.

Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par divers degrés de dépression du système nerveux central, allant d'une somnolence à un coma. Dans les cas modérés, les symptômes incluent une somnolence, une confusion et une léthargie. Dans les cas plus sévères, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

Le flumazénil peut être utilisé comme antidote.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques et sédatifs : benzodiazépines, code ATC : N05C D06.

Le lormétazépam présente une affinité élevée pour des sites de liaison spécifiques au niveau du système nerveux central. Ces récepteurs des benzodiazépines présentent une relation fonctionnelle étroite avec les récepteurs du neurotransmetteur inhibiteur acide gamma-aminobutyrique (GABA). En tant qu'agoniste des récepteurs des benzodiazépines, le lormétazépam renforce l'inhibition GABAergique de l'activité des neurones distaux. Sur le plan pharmacologique, cet effet s'exprime par un effet anxiolytique, antiépileptique, myorelaxant, sédatif et hypnotique.

Le lormétazépam raccourcit le temps d'endormissement, réduit la fréquence des réveils nocturnes et prolonge la durée de sommeil. Les effets anxiolytiques et myorelaxants peuvent s'avérer utiles pendant les périodes pré- et postopératoires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le lormétazépam est complètement absorbé du comprimé et sa demi-vie est de 0,5 à 0,9 heure. Des taux plasmatiques maximaux de 6 ng/ml sont atteints 1,5 heure après l'administration orale d'un comprimé de 1 mg de lormétazépam. Dès que les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes, la réduction des concentrations s'effectue en deux phases et se caractérise par des demi-vies de 2 à 2,5 heures pour la première phase et d'environ 10 heures pour la seconde phase.

Le lormétazépam se lie fortement à l'albumine plasmatique. Indépendamment de la concentration, 8,6 % des taux plasmatiques totaux sont présents sous forme libre. Le taux de clairance métabolique était de 3,6 ml/min/kg. Le lormétazépam est presqu'exclusivement métabolisé par glucuroconjugaison. Le dérivé glucuroconjugué du lormétazépam ne se lie pas aux récepteurs des benzodiazépines ; il est le principal et l'unique métabolite présent dans le plasma et est presqu'exclusivement excrété par voie urinaire. Moins de 6 % de la dose administrée se retrouve sous la forme d'un glucuroconjugué N–déméthylé du lormétazépam, exclusivement dans l'urine. La vitesse d'excrétion a été estimée pour une phase, lors de laquelle une demi-vie de 13,6 heures a été calculée. Dans l'urine, 86 % de la dose administrée a été retrouvée. La clairance rénale du glucuroconjugué du lormétazépam était d'environ 0,65 ml/min/kg.

La pharmacocinétique du lormétazépam évolue de manière linéaire avec la dose, dans l'intervalle des doses de 1 à 3 mg. Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée avec le lormétazépam. De faibles différences ont été observées chez des volontaires âgés, par rapport à des volontaires jeunes. Ces différences étaient : taux de clairance plasmatique plus faible, demi-vie plus longue de la phase d'élimination terminale au niveau plasmatique et taux plasmatiques à l'état d'équilibre plus élevés. L'élimination plasmatique du glucuroconjugué du lormétazépam était significativement plus faible dans la population âgée ($t_{1/2}$ = 20 heures), par comparaison avec les sujets jeunes ($t_{1/2}$ = 12 heures).

On ne s'attend à aucune interaction médicament-médicament au niveau de la liaison aux protéines. On ne s'attend à aucune interaction ou on n'a observé aucune interaction avec la cimétidine pendant la phase I de biotransformation.

On a calculé que maximum 0,35 % de la dose quotidienne de lormétazépam reçue par une mère allaitante pouvait atteindre le nouveau-né.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études de toxicité en administration orale répétée, aucun résultat n'a indiqué la survenue de réactions d'intolérance associées à l'utilisation thérapeutique de lormétazépam.

Au cours d'études de cancérogénèse, aucun effet cancérogène du produit n'a été observé.

Les études « *in vitro* » et « *in vivo* » réalisées pour évaluer les effets génotoxiques n'ont indiqué aucun potentiel mutagène au niveau des cellules somatiques ou germinales chez l'être humain.

Les études réalisées chez l'animal afin d'évaluer les effets sur la fertilité, le développement embryonnaire, l'accouchement et la lactation ainsi que sur le développement et les capacités de reproduction de la descendance, n'ont pas indiqué l'existence d'effets indésirables ; en particulier, on ne s'attend à aucun effet tératogène chez l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Povidone K-25
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Lormetazepam Sandoz 1 mg comprimés et Lormetazepam Sandoz 2 mg comprimés :
60 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium.

Lormetazepam Sandoz 1 mg comprimés est disponible en emballages de 14 comprimés, 30 comprimés (emballage normal) et de 500 comprimés (emballage hospitalier).

Lormetazepam Sandoz 2 mg comprimés est disponible en emballages de 14, 20 et 30 comprimés (emballage normal) et de 500 comprimés (emballage hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BELGIQUE (uniquement pour Lormetazepam Sandoz 1 mg et 2 mg comprimés)
Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen
Belgique

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

BE434253
BE434262

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2026
Date d'approbation AFMPS : 04/2026