

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

METATOP 2 mg comprimés lormétazépam

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metatop 2 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de lormétazépam.

Excipient à effet notable :

Lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 148,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés (sécables).

Comprimés blancs, ronds, plats et concaves, avec une barre de cassure.

4. INFORMATIONS CLINQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tous troubles du sommeil sauf ceux liés à une dépression endogène non traitée.

Les benzodiazépines sont indiquées uniquement lorsque l'affection est grave ou invalidante ou lorsque l'affection occasionne des troubles graves pour l'individu.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Metatop comprimés est de 1 à 2 mg avant le coucher.

Groupes de patients spécifiques

Patients présentant une insuffisance respiratoire chronique légère à modérée et/ou une insuffisance hépatique/rénale

Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique légère à modérée et/ou une insuffisance hépatique/rénale, une réduction de la dose doit être envisagée.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique grave, le dosage doit être ajusté avec soin en fonction de la réponse au traitement. Des doses moindres peuvent s'avérer suffisantes chez ces patients.

Une adaptation de la dose peut être nécessaire pour éviter une somnolence éventuelle pendant les premiers jours du traitement ou pour diminuer une certaine adynamie qui pourrait apparaître à fortes doses.

La dose et la durée du traitement doivent être individualisées. La dose effective la plus basse doit être prescrite pour une période la plus courte possible. Le risque de phénomène de sevrage ou de rebond augmente en cas d'arrêt brusque du traitement ; le médicament doit dès lors être discontinué progressivement (voir rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Dans différents cas, l'administration de benzodiazépines répond à un besoin occasionnel ou passerager : elle sera donc de courte durée. Dans certains cas, l'état de santé du patient requiert un traitement de longue durée. La durée du traitement est en général de quelques jours à 2 semaines, avec un maximum de 4 semaines incluant la période de sevrage. Lors d'une administration prolongée de benzodiazépines, il faut réévaluer de manière périodique l'utilité du traitement pour chaque cas individuel. L'arrêt d'une thérapie prolongée se fera progressivement.

Patients âgés et affaiblis

La posologie recommandée pour les patients âgés et affaiblis ou les patients qui souffrent d'une maladie vasculaire cérébrale (artériosclérose) doit être réduite à 0,5 mg.

Population pédiatrique

Le lormétazépan n'est pas indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Les comprimés se prennent avec un peu d'eau, une demi-heure avant le coucher.

4.3. Contre-indications

Metatop est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Hypersensibilité aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire sévère (p. ex. bronchopneumopathie chronique obstructive sévère)
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Une insuffisance hépatique sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La nécessité de poursuivre le traitement par Metatop doit régulièrement être réévaluée. L'arrêt d'un traitement prolongé ou par des doses élevées de benzodiazépines doit toujours être progressif.

Les benzodiazépines peuvent masquer une dépression non diagnostiquée. Metatop n'est pas le traitement de choix des troubles psychotiques et dépressifs, et il ne peut pas être utilisé seul sans un traitement antidépresseur approprié chez les patients dépressifs. Les benzodiazépines peuvent exercer un effet de désinhibition chez ces derniers, et libérer des tendances suicidaires. Pendant un traitement avec des benzodiazépines, y compris le lormétazépan, une dépression préexistante peut s'exprimer ou s'aggraver.

Chez le patient épileptique, il importe d'être prudent lors d'un arrêt brutal du traitement aux benzodiazépines, car ceci peut provoquer des crises d'épilepsie.

Pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle fermé, la prudence s'impose.

Les patients ayant une fonction rénale ou hépatique diminuée doivent être suivis minutieusement, et la dose doit être adaptée avec soin en fonction de leurs réactions. Chez

ces patients, une dose plus faible peut être suffisante. Ces mêmes mesures de précaution s'appliquent aussi aux patients âgés ou affaiblis qui peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets du lormétazépam.

Comme pour tous les médicaments qui dépriment le système nerveux central, l'usage des benzodiazépines peut provoquer ou aggraver une encéphalopathie hépatique ; le lormétazépam doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'encéphalopathie (voir 4.3 "Contre-indications").

Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire légère à modérée, une dose plus faible doit être utilisée en raison du risque de dépression respiratoire, comme chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le lormétazépam est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère. L'utilisation de benzodiazépines, comme le lormétazépam, peut entraîner une dépression respiratoire fatale.

Certains patients ont développé une dyscrasie sanguine sous traitement par benzodiazépines ; une élévation des enzymes hépatiques a été observée chez d'autres. Si un traitement de longue durée est jugé cliniquement nécessaire, un contrôle régulier de la formule sanguine et de la fonction hépatique est recommandé.

Un traitement par benzodiazépines peut s'accompagner d'une dégradation de la mémoire ou d'une amnésie antérograde temporaire. Il faut tenir compte du risque d'amnésie antérograde, lorsque la durée d'effet du produit est selon toute probabilité plus longue que la période de sommeil prévue. Les patients doivent être sûrs de disposer d'une période de sommeil ininterrompue suffisante pour que l'effet du médicament puisse disparaître (p.ex. 7 à 8 heures).

Pendant un traitement avec des benzodiazépines, des réactions paradoxales ont parfois été rapportées. De telles réactions se rencontrent plus souvent chez les enfants et les personnes âgées. Lorsqu'elles apparaissent, il faut arrêter le traitement.

Bien que l'hypotension ne survienne que rarement pendant un traitement avec des benzodiazépines, la prudence nécessaire est tout de même requise pour le traitement des patients chez lesquels une chute de la tension artérielle pourrait mener à des complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Ceci est surtout important chez les patients plus âgés.

Les patients âgés et affaiblis doivent recevoir une dose plus faible car ils sont plus sensibles aux effets du médicament. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin d'ajuster la dose en fonction de leur réponse.

En raison de l'effet myorelaxant, il existe un risque de chutes et donc de fractures chez les personnes âgées, en particulier si le patient se lève la nuit.

Perte ou deuil

En cas de perte ou de deuil, l'adaptation psychologique peut être inhibée par les benzodiazépines.

Metatop contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au fructose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Dépendance et abus

L'usage des benzodiazépines, y compris le lormétazépam, peut conduire à une dépendance physique et psychique.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement, mais une dépendance peut également survenir lors d'un traitement de courte durée à des doses

thérapeutiques. Le risque est particulièrement élevé chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme et chez les patients présentant des troubles importants de la personnalité. L'arrêt brutal du traitement par le lormétazépam doit être évité et la posologie doit être progressivement réduite.

En règle générale, les benzodiazépines ne doivent être prescrites que pour de courtes périodes (p.ex. 2 à 4 semaines). Une utilisation continue à long terme de lormétazépam n'est pas recommandée.

Une fois la dépendance physique et psychologique installée, l'arrêt soudain du traitement s'accompagne de symptômes de sevrage tels que maux de tête, douleurs musculaires, anxiété extrême, stress, dépression, insomnie, agitation, confusion et irritabilité, transpiration, syndrome de rebond, dysphorie, malaise, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, fourmillements et crampes dans les bras et les jambes, hypersensibilité à la lumière, troubles sensoriels au bruit et au contact physique, mouvements incontrôlés, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations/délire, convulsions, tremblements, crampes abdominales, myalgie, agitation, palpitations, tachycardie, attaques de panique, vertiges, hyperréflexie, amnésie récente et hypothermie. Les convulsions/crises peuvent être plus prononcées chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou prenant des médicaments qui abaissent le seuil de déclenchement des convulsions, tels que les antidépresseurs.

Des symptômes de privation (tels que l'insomnie de rebond) peuvent survenir avec l'arrêt du traitement aux doses recommandées, déjà après une semaine de traitement. Les symptômes de sevrage, et surtout les plus sévères, surviennent plus souvent chez les patients traités durant une longue période à doses élevées. Les symptômes de sevrage sont toutefois également cités après l'arrêt d'un traitement de longue durée avec des benzodiazépines à doses thérapeutiques, surtout lorsque l'arrêt du traitement est brusque. Etant donné que le risque de symptômes de sevrage/de rebond est plus élevé lorsque l'arrêt est brusque, le traitement doit être arrêté de manière progressive, surtout après un traitement prolongé.

Le lormétazépam peut potentiellement conduire à un abus, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.

Utilisation concomitante avec des 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 Metatop et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire Metatop 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).

Tolérance

Après utilisation répétée pendant un certain nombre de semaines, il peut se développer une certaine perte d'activité des effets hypnotiques de Metatop.

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

Alcool et autres substances qui exercent un effet inhibiteur sur le système nerveux central

- En cas d'administration concomitante de lormétazépam et de produits qui exercent un effet inhibiteur sur le SNC tels que l'alcool, les barbituriques, les antipsychotiques, les

sédatifs/hypnotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les antiépileptiques et les anesthésiques, la prudence est de rigueur en raison du risque de potentialisation et d'effets dépressifs du SNC additifs. Les analgésiques narcotiques peuvent accroître les sentiments d'euphorie qui, en particulier chez les personnes âgées, peuvent conduire à une dépendance psychologique.

- Opioides :
L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que Metatop et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépressif additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).
- Les effets des relaxants musculaires peuvent être renforcés, principalement chez les patients âgés et en cas de doses élevées (risque de chute).

Oxybate de sodium

Les benzodiazépines associées à l'acide 4-hydroxybutanoïque (oxybate de sodium) peuvent entraîner une dépression respiratoire accrue.

Bêta-bloquants, glycosides cardiaques, méthylxanthines

Chez les patients traités avec d'autres médicaments agissant sur les fonctions circulatoires et respiratoires (tels que les bêta-bloquants, les glycosides cardiaques, les méthylxanthines), la nature et l'ampleur des interactions ne peuvent être prédites. Par conséquent, avant de commencer le traitement, le médecin doit être informé de l'existence d'un tel traitement. Si tel est le cas, une extrême prudence s'impose, en particulier au début du traitement.

Contraceptifs oraux

La nature et l'étendue des interactions ne peuvent être prédites pour les contraceptifs oraux. Par conséquent, avant de commencer le traitement, le médecin doit être informé de l'existence d'un tel traitement. Si tel est le cas, une extrême prudence s'impose, en particulier au début du traitement.

Certains antibiotiques

La nature et l'étendue des interactions ne peuvent être prédites pour certains antibiotiques. Par conséquent, avant de commencer le traitement, le médecin doit être informé de l'existence d'un tel traitement. Si tel est le cas, une extrême prudence s'impose, en particulier au début du traitement.

Acide valproïque

En cas d'utilisation simultanée de benzodiazépines et d'acide valproïque, un accroissement du risque de psychose peut se produire.

Cytochromes P450

Les produits qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier les cytochromes P450) peuvent renforcer l'activité des benzodiazépines.

Théophylline

La théophylline est un antagoniste de l'effet pharmacologique des benzodiazépines. L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris le lormétazépam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Metatop ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement au lormétazépam. Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Diverses études ont suggéré un risque accru de malformations congénitales associé à

l'utilisation de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse. Chez l'humain, des échantillons de sang de cordon ombilical indiquent un transfert placentaire des benzodiazépines et de leurs métabolites glucuronés. Les nourrissons de mères ayant pris des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus avant l'accouchement peuvent présenter des symptômes de privation pendant la période postnatale. Les nouveau-nés de mères ayant reçu des benzodiazépines pendant la phase tardive de la grossesse ou au moment de l'accouchement peuvent présenter des symptômes tels qu'hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, problèmes d'alimentation, diminution de la réponse métabolique au stress du froid et syndromes de sevrage. Des mesures de réanimation chez le nouveau-né peuvent s'imposer.

Allaitement

Le lormétazépam a été détecté dans le lait maternel humain. Metatop ne doit dès lors pas être administré aux femmes qui allaitent, sauf si les avantages attendus pour la mère dépassent les risques potentiels pour le nourrisson.

Une sédation et une incapacité à téter ont été observées chez des nouveau-nés de mères qui allaitent prenant des benzodiazépines. Les nourrissons de mères qui allaitent doivent rester sous surveillance quant aux effets pharmacologiques (y compris la sédation et l'irritabilité).

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

A l'instar de toutes les benzodiazépines, le traitement au Metatop impose la prudence lors de la conduite d'un véhicule et de l'utilisation de machines. Les patients doivent être mis en garde de ne pas utiliser de machines dangereuses ou de véhicules automobiles jusqu'à ce qu'ils soient sûrs de ne pas présenter de somnolence ou d'étourdissements avec Metatop. Il faut tenir compte de la possibilité de diminution de l'attention lorsque les patients n'ont pas dormi assez longtemps après avoir pris des benzodiazépines.

4.8 Effets indésirables

Les éventuels effets indésirables sont généralement observés au début du traitement. En général, ils s'atténuent ou disparaissent lorsque l'on continue le traitement, ou lorsque l'on diminue la dose.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les maux de tête, la sédation et l'anxiété

Affections du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité.

Fréquence indéterminée : angio-oedème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très rare : syndrome de sécrétion inadéquate de l'hormone antidiurétique (SIADH), hyponatrémie.

Affections psychiatriques :

Fréquent : anxiété, troubles de la libido, bradyphrénie.

Fréquence indéterminée : suicide, tentative de suicide, pensées suicidaires (dues au démasquage d'une dépression préexistante), psychose aiguë, hallucination, dépendance, abus de drogues, dépression (manifestation d'une dépression masquée préexistante), délire,

symptômes de sevrage/insomnie de rebond (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), agitation, agressivité, irritabilité, agitation, accès de rage, cauchemars, confusion, délire, comportement inapproprié, troubles émotionnels, retard psychomoteur.

Affections du système nerveux :

L'effet des benzodiazépines sur le système nerveux central (SNC) dépend de la dose, la dépression sur le système nerveux central (SNC) augmentant à des doses plus élevées. Une certaine perte d'efficacité de l'effet sédatif et hypnotique des benzodiazépines peut survenir après une utilisation répétée sur plusieurs semaines.

Très fréquent : maux de tête.

Fréquent : vertiges, sédation, somnolence, troubles de la vigilance, perte de mémoire, dysarthrie, dysgueusie.

Fréquence indéterminée : diminution du niveau de conscience, ataxie, convulsions, tremblements, symptômes extrapyramidaux.

Affections oculaires :

Très rare : troubles visuels (y compris vision double et vision floue).

Fréquence indéterminée : nystagmus.

Affections cardiaques :

Fréquent : tachycardie.

Affections vasculaires :

Très rare : hypotension, baisse de la tension artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : dépression respiratoire, apnée, exacerbation du syndrome d'apnée du sommeil, exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive (MPO).

La gravité de la dépression respiratoire provoquée par les benzodiazépines dépend de la dose, la suppression étant plus importante à des doses plus élevées.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : vomissements, nausées, douleurs abdominales supérieures, constipation, sécheresse de la bouche.

Fréquence indéterminée : modification de l'appétit.

Affections hépatobiliaires :

Très rare : augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline.

Fréquence indéterminée : augmentation de la bilirubine, cholestase, jaunisse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : prurit.

Très rare : dermatite allergique.

Fréquence indéterminée : urticaire, éruption cutanée, alopecie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

En raison de l'effet myorelaxant, il existe un risque de chutes et donc de fractures chez les personnes âgées.

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquent : troubles mictionnels.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Fréquence indéterminée : impuissance, réduction de l'orgasme, troubles menstruels et

ovulatoires, gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie, hyperhidrose.

Fréquence indéterminée : fatigue, hypothermie, réactions paradoxales aux médicaments.

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:

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

Symptômes :

Les symptômes de surdosage de Metatop peuvent varier en gravité et comportent somnolence, vertiges, confusion mentale, maux de tête, nausées, vomissements, troubles de la vision, léthargie, dysarthrie, ataxie, amnésie, réactions paradoxales, dépression du SNC, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, dépression cardiovasculaire, coma et décès. Si l'intoxication aux benzodiazépines va de pair avec la prise d'alcool, une autre médication ou une pathologie sous-jacente, le patient peut également entrer dans le coma ; il s'agit là d'une situation où la vie peut être menacée.

Traitement :

La prise en charge clinique d'un surdosage médicamenteux doit toujours tenir compte de la possibilité que le patient ait ingéré plusieurs produits. Les patients présentant des symptômes d'intoxication bénins doivent avoir la possibilité de dormir sous surveillance, en contrôlant les fonctions respiratoires et cardiovasculaires. D'autres mesures peuvent être nécessaires dans les cas plus graves. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. Le charbon actif peut être utilisé pour réduire l'absorption. Une dose unique de charbon actif ne doit pas être administrée systématiquement dans le traitement des patients intoxiqués. Sur la base d'études réalisées chez des volontaires, l'administration de charbon actif peut être envisagée si un patient a ingéré une quantité potentiellement toxique d'un poison (connu pour être adsorbé sur le charbon) jusqu'à une heure auparavant.

Le lavage gastrique n'est pas recommandé en routine, mais peut être effectué dans les cas graves. Dans les cas graves, des mesures supplémentaires (stabilisation circulatoire, surveillance intensive) peuvent être nécessaires.

En cas de mono-intoxication par le lormétazépam, la diurèse forcée ou l'hémodialyse ne sont pas très efficaces, compte tenu de l'importance de la liaison aux protéines plasmatiques et du volume de distribution élevé.

Le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, peut être utilisé chez les patients hospitalisés en complément – non à la place – d'une prise en charge adéquate d'un surdosage aux benzodiazépines. Le flumazénil est contre-indiqué en cas de prise d'antidépresseurs tricycliques, de prise concomitante de médicaments pouvant entraîner des convulsions et en cas d'anomalies de l'ECG telles qu'un allongement de l'espace QRS ou de l'espace QT (laissant suspecter une prise concomitante de tricycliques). Le médecin doit être conscient du risque de crises convulsives en association avec un traitement par flumazénil, en particulier chez les utilisateurs de benzodiazépines de longue date et en cas de surdosage avec des antidépresseurs tricycliques.

En cas d'agitation, les barbituriques ne doivent pas être utilisés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le Metatop (lormétazépam) fait partie de la classe des benzodiazépines. Les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnosédatives, anti-convulsives et myorelaxantes.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action sous-jacent des benzodiazépines n'a pas encore été entièrement élucidé, mais il semble complexe. Les benzodiazépines agissent probablement en se liant aux récepteurs spécifiques des benzodiazépines sur les neurones GABA du système nerveux en renforçant l'effet d'inhibition synaptique ou présynaptique qui se produit par la médiation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Après un traitement de longue durée aux benzodiazépines, on a observé le développement d'une tolérance. L'utilisation chronique de benzodiazépines entraîne des changements compensatoires dans le système nerveux central. Les récepteurs GABAA commencent à devenir moins sensibles aux effets aigus des benzodiazépines, soit en raison d'adaptations du récepteur GABAA lui-même, soit par un mécanisme intracellulaire, soit par des changements dans les systèmes de neurotransmetteurs. Il est probable que plusieurs mécanismes d'adaptation coexistent simultanément.

On a observé une augmentation de l'intensité et de l'incidence de la toxicité pour le SNC avec l'âge, en particulier à des doses élevées. Par conséquent, la dose initiale de lormétazépam doit être réduite chez les personnes âgées (voir section 4.2). L'augmentation de la toxicité pour le SNC chez les personnes âgées semble résulter de la combinaison de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après absorption orale, le lormétazépam est rapidement et presque complètement absorbé. La biodisponibilité est d'environ 80% (valeurs comprises entre 72 et 83%), car environ 20% de la dose administrée par voie orale subit un effet de premier passage. Les concentrations plasmatiques maximales d'environ 6,9 ng/ml sont atteintes 2 heures après la prise des comprimés. Après 20 minutes, 10% et après 40 minutes, 48% des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes.

Distribution

Aux concentrations thérapeutiques, environ 88% de la substance active non modifiée se lie aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques maximales d'environ $6,3 \pm 1,5$ ng/ml ont été mesurées 1 à 2 heures après l'administration orale de 1 mg de lormétazépam. La demi-vie de distribution est d'environ 2 heures.

Biotransformation

La biotransformation a lieu dans le foie par glucuronidation au niveau du groupe C3-hydroxyle. Seule une petite fraction est déméthylée en métabolite actif, le lorazépam, qui est immédiatement inactivé par glucuronidation. La déméthylation du lormétazépam étant un

processus lent, il ne s'agit pas d'une prodrogue du lorazépam. Étant donné qu'aucune réaction de phase-I n'est requise pour la conversion métabolique du lormétazépam, le système du cytochrome P-450 ne joue aucun rôle.

Le lormétazépam est quasi totalement métabolisé dans le foie avec formation du glucuronate de lormétazépam inactif (94%). Environ 6% de la dose administrée sont N-déméthylés en lorazépam. Ce dernier est ensuite conjugué en glucuronate de lorazépam inactif. Des concentrations plasmatiques mesurables de lorazépam n'ont pu être décelées. On ne connaît pas non plus de métabolites actifs à longue durée pour le lorazépam.

Élimination

Plus de 90% de la dose a été retrouvée dans les urines sous forme de lormétazépam-3-O-glucuronide et moins de 10% sous forme de lorazépam glucuronide. Le lormétazépam libre n'a pas été trouvé. La demi-vie d'élimination du lormétazépam et de son métabolite actif était en moyenne de 9 heures (8-15 h).

Groupes de patients particuliers

Personnes âgées

Dans une étude pharmacocinétique comparative avec le lormétazépam, des surfaces sous la courbe plus élevées et des valeurs de clairance plasmatique totale plus faibles ont été observées chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes. La demi-vie plasmatique terminale du glucuronide était significativement plus longue chez les sujets âgés (environ 20 heures) que chez les sujets plus jeunes (12-13 heures).

Fonctions rénale et hépatique

Une fonction hépatique diminuée n'affecte pas le taux d'inactivation et/ou de sécrétion du lormétazépam.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les propriétés pharmacocinétiques du lormétazépam restent largement inchangées, car l'accumulation du glucuronide du lormétazépam, biologiquement inactif, se produit principalement. Par rapport aux sujets sains, l'élimination du métabolite glucuronide est retardée chez les patients urémiques (31 ml/min/1,73 m² vs 0,5 ml/min 1,73 m²). L'hémodialyse n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du lormétazépam, mais a pratiquement éliminé du plasma tous les métabolites glucuronides inactifs. Dans l'ensemble, aucun ajustement posologique n'a été nécessaire.

5.3. Données de sécurité pré-cliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de carcinogenèse, de mutagenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Metatop 2 mg comprimés contient également : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium et méthylhydroxypropylcellulose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

Metatop 2 mg – SPC – FR

6.3 Durée de conservation

40 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15° - 25°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Metatop 2 mg Comprimés : Plaquettes de 7, 10, 20, 30 et 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigence particulière.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE192927

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

Date de première autorisation: 27/04/1998

Date du dernier renouvellement : 27/04/2008

10 DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2024

Date d'approbation du texte : 01/2025