

RCP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mogadon 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5mg de nitrazépam.

Excipient(s) à effet notoire :

Mogadon contient du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Le comprimé peut être divisé en deux demi dose égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Troubles du sommeil

Traitement de courte durée de l'insomnie.

L'insomnie résultant d'une dépression endogène non traitée n'est pas une indication. L'usage de benzodiazépines n'est indiqué que pour les troubles du sommeil sévères et invalidants, ou lorsque le trouble du sommeil provoque une souffrance prononcée.

Épilepsie

Traitement adjuvant de l'épilepsie : traitement des spasmes en flexion avec hypsarythmie (syndrome de West) et de l'encéphalopathie épileptique chez l'enfant présentant des pointes-ondes lentes diffuses (syndrome de Lennox-Gastaut).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Troubles du sommeil

Mogadon doit être pris le soir immédiatement avant le coucher.

Le traitement doit être instauré à la plus faible dose possible.

Adultes : 1 comprimé (5 mg).

Selon la réponse du patient, la dose moyenne peut être réduite ou, au contraire, augmentée jusqu'à 10 mg maximum chez les patients ambulatoires. Dans de rares cas, cette dose peut être augmentée jusqu'à maximum 20 mg chez les patients hospitalisés.

Sujets âgés : ½ à 1 comprimé (la moitié de la dose indiquée chez l'adulte).

La durée du traitement doit être la plus courte possible. La durée du traitement est généralement comprise entre quelques jours et deux semaines, avec un maximum de 4 semaines, en incluant la période de réduction progressive de la dose.

Traitement prolongé : Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la durée maximale avant de prendre cette décision, il convient de procéder à une nouvelle évaluation de l'état du patient.

Pour s'assurer de la nécessité de poursuivre le traitement par Mogadon, des périodes sans traitement doivent être insérées à intervalles réguliers.

Le traitement avec Mogadon ne peut pas être arrêté brutalement, et la dose doit être réduite de façon progressive. Il peut être utile d'informer le patient quand le traitement commence que celui-ci sera de durée limitée et d'expliquer précisément comment le dosage sera diminué. De plus, il est important que le patient soit au courant de la possibilité d'un phénomène de rebond (voir rubrique 4.8) minimisant ainsi l'anxiété ressentie lors de tels symptômes s'ils devaient se produire quand le médicament est arrêté. Pour les benzodiazépines à action prolongée, il doit être établi que le patient soit vérifié régulièrement au début du traitement dans le but de diminuer, si nécessaire, la dose ou la fréquence d'administration pour éviter une overdose due à l'accumulation.

Épilepsie

La dose sera essentiellement déterminée sur une base individuelle. Elle dépend de l'âge et de la sensibilité individuelle. La dose doit être déterminée sur base individuelle pour chaque patient, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

La dose initiale est en moyenne de 0,2 mg/kg/24h, administrée en deux prises. Cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1 mg/kg/24h (en deux prises).

Nourrissons jusqu'à 1 an : 1 à 2 comprimés/24h.

Enfants de 2 à 14 ans : 3 comprimés/24h

La dose quotidienne totale doit être répartie en deux prises.

Ces doses élevées peuvent provoquer une hypersécrétion bronchique chez les nourrissons épileptiques; chez ces nourrissons, un examen doit être effectué avant le traitement afin de s'assurer de la liberté des voies aériennes supérieures.

Le traitement Mogadon ne peut pas être arrêté brutalement, mais la dose doit être réduite de façon progressive.

À intervalles réguliers, il convient d'envisager d'associer Mogadon à un traitement concomitant à base d'un ou de plusieurs antiépileptiques. Dans ce cas, la dose de chaque médicament doit être adaptée afin d'obtenir l'effet optimal recherché.

Comme tous les médicaments utilisés pour le traitement du petit mal, Mogadon sera administré en association avec des barbituriques ou des hydantoïnes pour prévenir la survenue d'épisodes convulsifs d'un grand mal latent.

Population pédiatrique

Les comprimés de Mogadon sont contre-indiqués pour un usage chez les enfants à l'exception du traitement adjuvant de l'épilepsie: le traitement de l'encéphalopathie épileptique chez les enfants présentant des pointes-ondes lentes diffuses (syndrome de Lennox-Gastaut).

Les benzodiazépines ne seront administrées aux enfants de moins de 6 ans qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue), qui doit déterminer lui-même la dose.

RCP

Patients âgés ou affaiblis

Les personnes âgées ou les patients en insuffisance rénale et/ou hépatique seront particulièrement susceptibles de présenter des effets indésirables de Mogadon. Les doses ne doivent pas dépasser la moitié de celles normalement recommandées. Si des changements cérébraux organiques sont présents, le dosage de Mogadon ne doit pas excéder 5 mg chez ces patients.

Autres populations

Chez les patients avec une insuffisance pulmonaire chronique et chez les patients avec une maladie rénale ou hépatique chronique, les dosages doivent être réduits.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être avalés, mâchés ou dissous dans un peu d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- myasthénie grave
- hypersensibilité connue au nitrazépam, à une autre benzodiazépine ou à l'un des excipients de Mogadon, des réactions d'hypersensibilité liées aux benzodiazépines incluant rash, angioedème et hypotension ont été rapportés dans de rares cas chez des patients vulnérables.
- insuffisance respiratoire sévère
- syndrome des apnées du sommeil
- insuffisance hépatique sévère
- ataxie spinocérébelleuse
- traitement de l'insomnie chez les enfants et adolescents

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une cause sous-jacente de l'insomnie doit être recherchée avant de décider de l'utilisation de benzodiazépines pour le soulagement des symptômes.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement primaire des états phobiques ou obsessionnels, d'une psychose chronique ou d'une maladie psychotique.

Tolérance

Après une administration répétée pendant quelques semaines, une certaine tolérance aux effets hypnotiques des benzodiazépines peut se développer.

Dépendance

L'usage des benzodiazépines et de substances analogues peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces préparations. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; ce risque est également accru chez les patients ayant des antécédents d'éthylisme ou de toxicomanie ou chez les patients souffrant de troubles marqués de la personnalité. Un suivi régulier de ces patients

est essentiel, le renouvellement routinier des prescriptions doit être évité et le traitement doit être arrêté progressivement.

Lorsqu'une dépendance physique s'est développée, des symptômes de sevrage peuvent survenir à l'arrêt brutal du traitement. Ces symptômes de sevrage incluent : dépression, céphalées, douleurs et faiblesses musculaires, impatiences, anxiété extrême, tension, nervosité, transpiration, diarrhée, confusion et irritabilité. Ces symptômes ont été rapportés après l'arrêt brutal du traitement même chez les patients recevant des doses thérapeutiques normales pendant de courtes périodes. Quand des benzodiazépines à action de longue durée sont utilisées il est important de prévenir contre le changement pour une benzodiazépine à action de courte durée car des symptômes de sevrage peuvent apparaître. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent être observés : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, sensation d'insensibilité et picotements aux extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations et crises d'épilepsie. Dans de rares cas, l'arrêt du traitement après surdosage peut produire des états confusionnels et des manifestations et convulsions psychotiques. Des abus de benzodiazépines ont été rapportés.

Insomnie rebond et anxiété

Après l'arrêt d'un traitement hypnotique, on peut observer l'apparition temporaire d'un syndrome, l'insomnie rebond, caractérisé par la réapparition exacerbée des symptômes ayant conduit à l'utilisation des benzodiazépines ou de substances analogues. Ce syndrome peut être associé à d'autres réactions, telles que modifications de l'humeur, anxiété et nervosité. Le risque de survenue de symptômes de sevrage ou de phénomènes de rebond étant plus élevé en cas d'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de réduire la dose de façon progressive.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2) et ne peut pas dépasser

4 semaines, en incluant la période de réduction progressive de la dose.

Au-delà de ce délai, on ne décidera de prolonger le traitement qu'après avoir évalué de nouveau l'état du patient. Il peut être utile d'informer d'emblée le patient du fait que le traitement sera de durée limitée, et de lui expliquer en détail la manière dont la dose sera progressivement réduite. Un arrêt brutal du traitement peut provoquer des convulsions ou un état de mal épileptique chez des patients ayant un antécédent médical de convulsions. Par ailleurs, le patient doit être informé du risque de phénomène de rebond, afin de limiter au minimum l'anxiété qui pourrait résulter de l'apparition de ce type de phénomène lors de l'arrêt du traitement.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde.

Ce phénomène apparaît généralement quelques heures après la prise du médicament, et peut persister pendant plusieurs heures. Pour réduire le risque, les patients doivent veiller à pouvoir dormir pendant 7 à 8 heures sans interruption (voir également la rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques et paradoxales

L'utilisation de benzodiazépines peut être associée à des réactions psychologiques anormales rares telles que nervosité, confusion, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, crises de colère, cauchemars, hallucinations, impatiences, symptômes psychotiques, comportement inadapté et autres troubles du comportement, dépression

avec tendances suicidaires. La prescription de benzodiazépines doit donc être faite avec la plus grande prudence chez des patients atteints de troubles de la personnalité. Si les symptômes précités apparaissent, il y a lieu d'arrêter le traitement. Ces réactions sont plus probables chez les enfants et les personnes âgées.

Usage concomitant avec de l'alcool / des dépresseurs du SNC

L'usage concomitant de nitrazépam avec de l'alcool et/ou des dépresseurs du SNC doit être évité. Un tel usage concomitant a le potentiel d'accroître les effets cliniques du nitrazépam incluant éventuellement une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement significative (voir rubrique 4.5).

Risque inhérent à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Mogadon 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 Mogadon et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire Mogadon 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).

Groupes spéciaux de patients

- Enfants et personnes âgées : se rapporter aux recommandations posologiques. Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'utilisation de benzodiazépines est réservée à des indications rares et spécifiques, après décision d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue) et sous sa surveillance. Les enfants sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central ; étant donné que le métabolisme n'est pas encore complètement développé chez l'enfant, la formation de métabolites inactifs peut être empêchée ou être incomplète. Les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées présentent dans de rares cas une hypersécrétion bronchique et une excrétion salivaire excessive, pouvant conduire à une pneumonie de déglutition (pneumonie par aspiration). Une augmentation de l'intensité et de l'incidence ou de la toxicité sur le SNC avec l'âge a été observée, spécialement à des doses élevées. Par conséquent, le dosage de Mogadon ne doit pas excéder 5 mg chez les patients âgés (voir rubrique 4.2). En raison de l'effet myorelaxant il y a un risque de chutes et de fractures chez les personnes âgées.
- L'administration d'une dose réduite est recommandée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique ou une maladie rénale ou hépatique chronique. Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.
- Les benzodiazépines doivent être utilisées avec la plus grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'éthylisme et de toxicomanie.

- En cas de perte ou de deuil, le processus de deuil et l'adaptation psychologique normale à un tel traumatisme peuvent être inhibés par les benzodiazépines.
- Une dépression préexistante peut apparaître ou s'aggraver lors de l'utilisation de benzodiazépines incluant le nitrazépam. L'usage de benzodiazépines peut révéler des tendances suicidaires chez des patients déprimés et elles ne devraient pas être utilisées sans un traitement antidépresseur adéquat.
- Mogadon contient du lactose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose/galactose, ne doivent pas utiliser ce médicament.

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

La consommation d'alcool est déconseillée. En cas d'utilisation concomitante du nitrazépam et d'alcool, une potentialisation de l'effet sédatif peut être observée. Cet effet influence l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il y a lieu de tenir compte des substances qui dépriment le système nerveux central. Une potentialisation de l'effet dépresseur central survient en cas d'association avec les agents suivants : barbituriques, antipsychotiques, autres hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, anticonvulsifs, anesthésiques, antihistaminiques sédatifs, antihypertenseurs et bêta-bloquants. L'administration concomitante de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines.

En cas d'utilisation d'analgésiques narcotiques, on peut également observer une potentialisation de l'euphorie, ce qui renforce la dépendance psychique.

Les personnes âgées nécessitent une supervision renforcée.

La prise concomitante de benzodiazépines et d'oxybate de sodium peut augmenter les effets de l'oxybate de sodium.

Lorsque Mogadon est utilisé de manière concomitante avec des anticonvulsifs, les effets secondaires et la toxicité peuvent davantage se manifester, particulièrement avec les hydantoïnes ou les barbituriques ou encore avec des combinaisons les incluant. Cela exige une attention spéciale pour l'ajustement du dosage dans les étapes initiales du traitement.

Les substances qui inhibent certaines enzymes hépatiques (notamment le cytochrome P450) peuvent réduire la clairance des benzodiazépines et des médicaments analogues, par exemple la cimétidine, certains agents antifongiques azolés, l'oméprazole, les inhibiteurs de protéase anti-rétroviraux, les antibiotiques macrolides, les inhibiteurs de canaux calciques, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS) et le disulfiram, et par conséquent peuvent réduire leurs effets tandis que les substances qui induisent certaines enzymes hépatiques, par exemple la rifampicine ou le millepertuis, peuvent augmenter la clairance des benzodiazépines.

La prise concomitante de valériane peut augmenter ou diminuer les effets du nitrazépam. Un traitement concomitant par l'acide valproïque accroît le risque de psychose.

Opioides :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que Mogadon 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

Grossesse

Le nitrazépam traverse la barrière placentaire. Il existe peu de données sur l'utilisation de nitrazépam chez les femmes enceintes. Il y a eu des cas isolés où de très fortes doses de nitrazépam ont provoqué des anomalies congénitales chez les humains. Il a été rapporté que l'administration de benzodiazépines incluant le nitrazépam durant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail engendre des irrégularités de la fréquence cardiaque fœtale, une hypotonie, une faible succion, une hypothermie et une dépression respiratoire modérée chez le nouveau-né. Les enfants nés de mères ayant pris des benzodiazépines de manière chronique durant la dernière phase de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et présenter des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Mogadon ne devrait pas être pris pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier et le dernier trimestre à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec le nitrazépam. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

Le nitrazépam est excrété dans le lait maternel. Il n'y a pas assez d'information sur les effets du nitrazépam chez les nouveau-nés/nourrissons. Pour cette raison, le nitrazépam ne doit pas être pris durant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'humain. Au cours d'études sur la souris et le rat le nitrazépam a montré une altération de la spermatogenèse chez les mâles.

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

Les patients doivent être informés que, comme tous les médicaments de ce type, Mogadon peut modifier les performances des patients pour des tâches spécialisées. Des symptômes tels que sédation, amnésie, diminution de la concentration et troubles de la fonction musculaire peuvent avoir un effet défavorable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir également rubrique 4.5).

Un sommeil de trop courte durée accroît le risque d'une baisse de vigilance.

Les patients doivent en outre être informés que la prise d'alcool peut intensifier ces troubles et doit donc être évitée durant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

RCP

Très rare (< 1/10000)

Indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : troubles sanguins, agranulocytose

Affections du système immunitaire

Rare : réactions cutanées

Très rare : choc anaphylactique, angioedème

Affections psychiatriques

Fréquent : troubles émotionnels, confusion, dépression (une dépression masquée préexistante peut être révélée lors de l'utilisation de benzodiazépines)

Peu fréquent : delirium, insomnie, troubles cognitifs

Rare : modifications de la libido, dépendance, symptômes de sevrage, troubles de l'humeur, nervosité, impatiences, abus de drogues, agitation, agressivité, idées délirantes, crises de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques.

Ces réactions sont plus probables chez les enfants et les personnes âgées, et peuvent être sévères.

Puisque le risque d'un phénomène de sevrage / de rebond est plus grand après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer graduellement la dose.

Affections du système nerveux

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets des médicaments déprimeurs du système nerveux central.

Fréquent : somnolence diurne, céphalées, vertiges, amnésie antérograde

Peu fréquent : troubles de l'équilibre, hypokinésie, tremblements

Rare : épilepsie

Indéterminée: dysarthrie

Affections oculaires

Fréquent : diplopie

Rare : troubles de la vision

Affections vasculaires

Rare : hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : dépression respiratoire (particulièrement chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire chronique), augmentation des sécrétions bronchiques

Affections gastro-intestinales

Rare : inconfort abdominal, nausée

Affections hépatobiliaires

Rare : ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée, urticaire, prurit, dermatite, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson

Affections musculo-squelettiques et systémiques

En raison de l'effet myorelaxant il y a un risque de chutes et de fractures chez les personnes âgées.

Fréquent : faiblesse musculaire

Rare : spasme musculaire

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : dysménorrhée, troubles de l'ovulation

Très rare : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue

Peu fréquent : ataxie

Rare : irritabilité, effet rebond

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Comme avec d'autres benzodiazépines, le surdosage de Mogadon ne comporte pas de risque mortel, sauf si le patient a également pris de l'alcool ou d'autres substances qui dépriment le système nerveux central.

Lors du traitement de tout surdosage, il faut toujours garder à l'esprit que le patient a pu prendre plusieurs produits à la fois.

Symptômes de l'overdose

Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par une dépression du système nerveux central, de différents degrés, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, on observe notamment de la somnolence, une confusion mentale, une dysarthrie et une léthargie. Dans les cas plus sévères, on observe des symptômes tels qu'ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire ; dans de rares cas, un coma peut survenir et, très rarement, le décès.

Traitement de l'overdose

Dans les cas bénins les patients doivent dormir sous contrôle de la fonction respiratoire et circulatoire. Les vomissements induits ne sont pas recommandés. L'utilisation de charbon activé peut réduire l'absorption. Un lavage gastrique n'est pas systématiquement recommandé mais peut être effectué dans les cas graves. Dans les cas graves d'autres mesures peuvent être nécessaires (stabilisation de la fonction circulatoire, surveillance intensive). En raison de la liaison élevée aux protéines et du volume de distribution élevé du nitrazépam, une diurèse forcée ou une hémодиurèse semblent être de peu d'utilité. Le flumazénil est indiqué pour antagoniser l'effet dépressif central en cas d'intoxications avec une insuffisance respiratoire et cardio-vasculaire grave. Le contrôle des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires doit être maintenu.

L'utilisation du flumazénil est contre-indiquée dans les cas suivants :

- chez les patients épileptiques traités par Mogadon (ou par une autre benzodiazépine), car la neutralisation de l'effet de la benzodiazépine pourrait provoquer des convulsions chez ces patients
- utilisation d'antidépresseurs tricycliques
- utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'induire des convulsions
- anomalies à l'ECG, telles qu'allongement de l'intervalle QRS et de l'intervalle QT (qui font supposer une prise concomitante d'antidépresseurs tricycliques).

L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines chez ces patients peut déclencher des crises. Si un état d'excitation se produit, les barbituriques ne doivent pas être utilisés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : benzodiazépines, code ATC : N05CD02

Effets pharmacodynamiques

Les benzodiazépines ont des propriétés anxiolytiques, hypnosédatives, myorelaxantes et antiépileptiques. Leurs effets résultent de l'amplification des propriétés neuro-inhibitrices d'un neurotransmetteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Mogadon est une benzodiazépine ayant des propriétés sédatives. L'apparition des effets sédatifs se produit dans les 30 à 60 minutes pour produire un sommeil qui dure de 6 à 8 heures.

Mécanisme d'action

Le nitrazépam se lie sur des récepteurs spécifiques aux benzodiazépines situés sur les neurones GABA-ergiques et potentialise les actions inhibitrices des neurones GABA-ergiques dans le système nerveux.

Efficacité et sécurité clinique

Après un traitement prolongé au nitrazépam, le développement d'une tolérance à ce composé a été observé. L'utilisation chronique de benzodiazépine conduit à compenser les changements dans le système nerveux central. Les récepteurs GABA_A peuvent devenir moins sensibles aux effets aigus continus des benzodiazépines, soit à la suite de l'adaptation du récepteur GABA_A lui-même, des mécanismes intracellulaires, ou des changements dans les systèmes de neurotransmetteurs. Des mécanismes d'adaptation multiples coexistent probablement simultanément.

Une augmentation de l'intensité et de l'incidence de la toxicité sur le SNC avec l'âge a été observée, en particulier à des doses élevées. Par conséquent, la dose de Mogadon ne doit pas dépasser 5 mg chez les patients âgés (voir rubrique 4.2). L'augmentation de la toxicité sur le système nerveux central chez les personnes âgées semble être le résultat de la combinaison de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Dans le cadre du traitement avec du nitrazépam, surtout avec 10 mg, une altération de la performance cognitive et psychomotrice a été observée dans plusieurs études. En particulier, la capacité de conduire est affectée (voir rubrique 4.7). Les troubles psychomoteurs augmentent avec la durée du traitement. Chez les patients âgés, l'effet est plus prononcé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le médicament est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal avec des concentrations sanguines maximales étant obtenues environ 2 heures après l'administration. La biodisponibilité après une prise orale est d'environ 80% avec une grande variabilité intra-individuelle (de 53% à 97%). Malgré que les résultats concernant l'influence de la nourriture sur l'absorption de nitrazépam soient incohérents, la littérature mentionne que les aliments peuvent provoquer une diminution et un retard de l'absorption (jusqu'à 30%).

Distribution

La liaison aux protéines du nitrazépam est d'environ 85% à 88% chez les adultes et les enfants.

Chez les personnes jeunes le volume de distribution est de 2,4 l/kg, chez les patients âgés le volume de distribution est supérieur (4,8 l/kg).

La demi-vie de distribution est d'environ 15 minutes. Les concentrations sériques maximales de 35-40 ng/ml sont atteintes après la prise orale de 5 mg de nitrazépam. Le rapport en pourcentage entre la concentration moyenne dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma augmente de 8,0% après 2 heures à 15,6% après 36 heures. La concentration dans le liquide céphalorachidien correspond donc à la fraction non liée aux protéines du principe actif dans le plasma.

Le nitrazépam traverse la barrière placentaire. Le rapport foeto-maternel de la concentration plasmatique est d'environ 0,6 en début de grossesse et environ 0,9 en fin de grossesse.

Le nitrazépam peut se retrouver dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma est d'environ 0,3.

RCP

Le profil pharmacocinétique du nitrazépam peut être décrit comme un modèle ouvert à deux compartiments.

Biotransformation

La voie métabolique principale consiste en une réduction et ensuite une acétylation du groupe 7-nitro. Les principaux métabolites sont le 7-amino-nitrazépam (ANZ) et le 7-acétamido-nitrazépam (AANZ) qui sont tous les deux cliniquement inactifs.

Dans le métabolisme du nitrazépam le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués. Le nitrazépam n'est ni un inducteur ni un inhibiteur d'enzymes métaboliques.

Élimination

L'élimination sanguine du nitrazépam se déroule en deux phases. La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures et n'est pas modifiée en cas d'administration prolongée. Dans le liquide céphalo-rachidien, la demi-vie est d'environ 70 heures. L'administration ininterrompue de 5 mg de Mogadon par jour conduit à un état d'équilibre dans les 5 jours, avec des concentrations plasmatiques de 40 à 60 ng de nitrazépam par ml. Après une prise orale de Mogadon, seul un faible pourcentage de la dose est retrouvé dans les urines sous forme de nitrazépam inchangé. Le nitrazépam est principalement excrété sous forme de métabolites urinaires, dont environ 60% sont conjugués. Le restant est éliminé dans les selles. Quasi aucun métabolite du nitrazépam n'est cliniquement actif. La clairance est de 65 ml/min.

Chez les sujets âgés, le volume de distribution est plus élevé et la demi-vie d'élimination est d'environ 40 heures. On s'attend à obtenir des données identiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique, tandis que la fonction rénale est moins pertinente à cet égard.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Aucune corrélation claire n'a été démontrée entre les taux sanguins de Mogadon et ses effets cliniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le nitrazépam. Cependant, il n'y a aucune indication d'un effet cancérigène dans les études de toxicité chronique chez le rat et le chien.

Les études de toxicité sur la reproduction et le développement chez la souris, le rat et le lapin ont été effectuées en utilisant des doses allant de 1 à 300 mg/kg/jour. A la dose de 100 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, plusieurs anomalies du squelette (rat) et des résorptions fœtales (rat et lapin) ont été observées. Le nitrazépam semble avoir un effet tératogène dépendant de la dose chez le rat avec un seuil tératogène de l'ordre de 30 mg/kg/jour. L'absence d'effet tératogène chez la souris peut être due à une activité plus faible de la N-acétyltransférase et à une activité accrue de la désacétylase chez la souris avec une réduction subséquente du métabolisme de l'AANZ qui peut être impliqué dans le mécanisme tératogène. Le nitrazépam altère la spermatogénèse chez le rat et la souris mâle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

RCP

Lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15 - 25 °C).
A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 10 et 30 comprimés de 5 mg en plaquette (PVC/aluminium).
Emballage clinique : 100 comprimés de 5 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

BE054381

LU:

2003117992

- 0073248: 1*10 CPR.
- 0241991: 1*30 CPR.
- 0255853: 1*100 CPR.

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

Date de première autorisation : 26/10/1966

Date de dernier renouvellement : 13/09/2013

RCP

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023

Date d'approbation : 07/2023