

NUCTALON 2 mg, comprimé

COMPOSITION

Estazolam 2 mg pour un comprimé.

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

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants:

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

Voie orale.

Dose

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

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

La prise aura lieu immédiatement avant le coucher.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en gardes et précautions particulières d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient:

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

CTJ : 0,12 €

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde spéciales

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE:

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

DEPENDANCE:

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

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance:

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

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

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

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

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

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

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

Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHENOMENE DE REBOND

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

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

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

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf Posologie et mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

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

Peuvent être observés:

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

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

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

RISQUE D'ACCUMULATION

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

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

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie et mode d'administration).

SUJET AGE

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

Précautions d'emploi

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

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

DUREE DE TRAITEMENT

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

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

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

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

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

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

ENFANT

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

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE

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

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

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

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations déconseillées

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

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

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

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine); neuroleptiques; barbituriques; anxiolytiques; autres hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; baclofène; thalidomide, pizotifène : Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques: risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine : Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

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

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse, cependant pour l'estazolam les données cliniques sont encore insuffisantes.

En cas de prise d'une benzodiazépine à fortes doses aux 2^o et/ou 3^o trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser l'estazolam au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

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

Allaitement

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

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

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

EFFETS INDESIRABLES

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

Effets indésirables neuro-psychiatriques(cf Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

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

Effets indésirables cutanés :

- éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux :

- hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables oculaires

- diplopie.

SURDOSAGE

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

HYPNOTIQUES ET SEDATIFS

Code ATC: N05CD

(N: système nerveux central)

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

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

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

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Absorption

La résorption de l'estazolam est rapide.

Distribution

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

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

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

Métabolisme et élimination

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

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

CONSERVATION

3 ans.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION :

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

321 790-6 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) – Prix : 2,40 €

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I.

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

Agréés Collect. et remb. Sec. Soc. 35%

TITULAIRE DE L'AMM :

Laboratoires TAKEDA - 11-15, quai de Dion Bouton - 92816 Puteaux cedex - Tel : 01 46 25 16 16.

Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 01 46 25 12 00

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Juin 2008

N°VERSION :

MLL_NUCTALON_201011V01

Les Laboratoires TAKEDA disposent d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de services le cas échéant. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable des Laboratoires TAKEDA. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.