ANSM - Mis à jour le : 12/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LORMETAZEPAM ARROW 2 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lormétazépam ..... 2 mg

Pour un comprimé sécable

Excipient 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

Comprimé.

Comprimé rond, blanc avec une barre de sécabilité 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 sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou provoquant une détresse extrême.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie et la durée du traitement doivent être personnalisées. La posologie la plus faible doit être prescrite pour la durée la plus courte possible. En général, la durée du traitement varie de quelques jours à deux semaines, avec une période maximale de quatre semaines, en comptant la période de réduction progressive de la posologie.

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

Personnes âgées : la posologie pour l'adulte la plus faible est préférable pour les patients âgés.

Population pédiatrique : le lormétazépam ne doit pas être utilisés chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans sans une évaluation minutieuse de la nécessité du traitement.

Chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire chronique légère à modérée ou d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose doit être envisagée.

Les comprimés doivent être pris avec une petite quantité de liquide avant le coucher.

4.3. Contre-indications

LORMETAZEPAM ARROW est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité aux benzodiazépines ou à tout excipient de LORMETAZEPAM ARROW ;
- myasthénie ;
- insuffisance respiratoire sévère (par exemple, une broncho-pneumopathie chronique obstructive), syndrome d'apnée du sommeil ;
- intoxication aiguë avec de l'alcool, des somnifères, des analgésiques ou des psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, lithium) ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- grossesse ou allaitement (voir également la 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 aussi courte que possible (voir également la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »). En général, la durée du traitement varie de quelques jours à deux semaines, avec une période maximale de quatre semaines, en comptant la période de retrait progressif de la médication.

Il peut s'avérer utile d'informer le patient, lorsque le traitement a commencé, que celui-ci sera d'une durée limitée et d'expliquer clairement de quelle manière la posologie sera progressivement diminuée.

Le traitement ne doit jamais être prolongé sans une réévaluation du patient.

Pour de plus amples informations sur l'utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans, voir la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration ».

Tolérance

Une certaine perte d'efficacité du traitement hypnotique peut se développer après une utilisation répétée sur plusieurs semaines.

Les patients doivent être informés que la tolérance pour les autres dépresseurs du SNC sera diminuée en présence de lormétazépam. Ces substances doivent être évitées ou prises à des posologies plus faibles.

Dépendance

L'utilisation du lormétazépam ou d'autres benzodiazépines peut entrainer le développement d'une dépendance physique et psychologique. Le risque de dépendance augmente avec la posologie et la durée du traitement ; ce risque est également accru chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogue. L'utilisation chez les individus ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogue doit donc être évitée. Un usage abusif des benzodiazépines a été rapporté.

La dépendance peut entraîner des symptômes de sevrage, en particulier lors d'un arrêt brusque du traitement. Le médicament doit donc toujours être arrêté progressivement.

Les symptômes signalés suite à un arrêt des benzodiazépines comprennent : maux de tête, douleur musculaire, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, sudation et survenue d'un phénomène de rebond (réapparition temporaire des symptômes pour lesquels le traitement a été initié). Il peut s'avérer difficile de faire la distinction entre ces symptômes et les symptômes d'origine pour lesquels le médicament a été prescrit.

Les symptômes suivants ont été observés dans des cas graves : sentiment de déréalisation, sentiment de dépersonnalisation, hyperacousie, acouphène, engourdissement et fourmillement au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, mouvement involontaire, vomissement, hallucinations et convulsions. Les convulsions sont plus communes chez les patients ayant eu des troubles convulsifs ou prenant d'autres médicaments qui réduisent le seuil convulsif tels que des antidépresseurs.

L'utilisation de benzodiazépines de courte durée d'action dans certaines indications peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage aux concentrations plasmatiques thérapeutiques en particulier pour les posologies élevées.

Ces symptômes sont peu probables avec le lormétazépam car sa demi-vie est d'environ 10 heures (voir la rubrique 5.2).

Cependant, prendre du lormétazépam après une utilisation prolongée et/ou à posologie élevée de benzodiazépines à bien plus longue durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

Rebond de l'insomnie et de l'anxiété

Un syndrome transitoire a été observé à l'arrêt du traitement, provoquant la réapparition temporaire des symptômes pour lesquels le traitement a été initié.

Les chances de survenue d'un phénomène de sevrage/rebond sont plus grandes après un arrêt brusque du traitement ; il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement la posologie jusqu'à l'arrêt total.

Le patient doit être concient de la possibilité d'un phénomène de rebond, minimisant ainsi l'appréhension de ces symptômes si ceux-ci surviennent lors de l'arrêt de la médication (voir également la rubrique 4.8).

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Cette affection se produit le plus fréquemment au cours des premières heures qui suivent la prise du produit. Pour réduire ce risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir bénéficier d'un sommeil sans interruption pendant 7 à 8 heures (voir la rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques et paradoxales

Les benzodiazépines peuvent provoquer des réactions telles que : agitation, irritabilité, agressivité, délire, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, voire un comportement inapproprié ainsi que d'autres troubles du comportement. En cas d'apparition de ces réactions, le traitement doit être arrêté.

Ces réactions sont plus fréquentes chez les enfants et les personnes âgées, et chez les patients souffrant d'un trouble cérébral d'origine organique.

Une dépression sous-jacente peut se révéler pendant le traitement par benzodiazépine. Il existe un risque de suicide chez ces patients (voir également la rubrique 4.8).

Groupes de patients spécifiques

Population pédiatrique

Dans le cas de l'insomnie, le lormetazepam ne doit pas être administré à des patients de moins de 18 ans sans qu'une évaluation soigneuse de la nécessité du traitement n'est été réalisée. La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir la rubrique 4.2).

Patients âgés

Les benzodiazépines peuvent être associées à un risque accru de chute dû aux effets indésirables tels que l'ataxie, une faiblesse musculaire, des vertiges, une somnolence et de la fatigue. Par conséquent, il est recommandé de traiter les patients âgés avec prudence.

Les patients âgés doivent prendre une posologie réduite (voir la rubrique 4.2).

Patients présentant d'ataxie cérebulleuse ou spinale

Le lormétazépam doit être administré avec prudence chez les patients présentant une ataxie cérébulleuse ou spinale (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique

Une posologie plus faible est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique, en raison du risque associé de dépression respiratoire (voir les rubriques 4.2 et 4.3).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Une exposition systémique accrue a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par consequent, une réduction de la posologie doit être envisagée (voir la rubrique 4.2).

Il existe peu de données pharmacocinétiques concernant une prise unique de lormétazépam chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. La clairance plasmatique est réduite chez ces patients et conduit en moyenne à un doublement de la concentration maximale et de l'exposition systémique (AUC). Toutefois, aucune donnée pharmacocinétique issue d'études cliniques n'est disponible concernant une administration réitérée de lormétazépam dans cette population de patients.

Il est recommandé de traiter les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère avec prudence, car les benzodiazépines peuvent causer l'apparition d'une encéphalopathie.

Patients atteints d'insuffisance rénale sévère

Lormétazépam doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Lormétazépam et l'ensemble des benzodiazépines ne sont pas recommandés comme traitement de première intention d'une maladie psychotique.

Lormétazépam et l'ensemble des benzodiazépines ne doivent pas être utilisés en monothérapie contre l'anxiété associée à une dépression (risque de suicide) ou pour des troubles du sommeil associés à une dépression.

Autres avertissements

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Certains patients prenant des benzodiazépines ont développé une dyscrasie sanguine, d'autres patients, une augmentation des enzymes hépatiques. Une évaluation hématologique et un contrôle des fonctions hépatiques devront être réalisés régulièrement si le maintien du traitement est nécessaire d'un point de vue clinique.

Bien que les cas d'hypotension soient rares, les benzodiazépines doivent être administrées avec prudence chez les patients dont la chute de la tension artérielle peut conduire à des complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Cela est particulièrement important chez les patients âgés.

Des cas d'abus de benzodiazépines ont été signalés.

Il convient d'utiliser le traitement avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.

Risque en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de lormétazépam et d'opioïdes peut se traduire par une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme le lormétazépam avec les opioïdes doit être réservée aux patients pour qui aucune option thérapeutique alternative n'est possible. Si la décision est prise de prescrire du lormétazépam de façon concomitante avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également les recommandations générales en matière de dose à la rubrique 4.2).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) afin qu'ils soient attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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

Les benzodiazépines induisent un effet additif lors de la prise simultanée d'alcool ou d'autres médicaments dépresseurs du SNC.

La consommation d'alcool pendant le traitement n'est pas recommandée. Une attention particulière doit être accordée aux médicaments exerçant un effet dépresseur sur la fonction respiratoire tels que les opioïdes (analgésiques, antitussifs, traitement de substitution), particulièrement chez les patients âgés.

Le lormétazépam doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Les effets des autres dépresseurs du SNC peuvent être accentués lors de l'administration simultanée avec des antipsychotiques (neuroleptiques), des somnifères, des anxiolytiques/sédatifs, certains antidépresseurs, des opioïdes, des antiépileptiques, des anesthésiques et des antihistaminiques H1 sédatifs.

Les analgésiques narcotiques peuvent également provoquer une augmentation d'un sentiment d'euphorie et conduire à une dépendance psychologique.

Des interactions entre les benzodiazépines et d'autres groupes de médicaments tels que les bétabloquants, les glycosides cardiaques, les méthylxanthines, les contraceptifs oraux et divers antibiotiques (par ex. rifampicine) ont été rapportées. Les patients prenant simultanément du lormétazépam avec des bétabloquants, des glycosides cardiaques, des méthylxanthines, des contraceptifs oraux et des antibiotiques doivent être traités avec prudence, particulièrement au début du traitement avec lormétazépam.

L’administration de théophylline ou d’aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris le lormétazépam.

L’administration concomitante de clozapine devrait provoquer une augmentation des effets sédatifs, de la salivation et de l’ataxie.

Opioïdes

L’utilisation concomitante de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme le lormétazépam avec les opioïdes accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d’un effet dépresseur additif sur le Système Nerveux Central (SNC). La posologie et la durée de l’utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

De manière générale, il est recommandé de ne pas utiliser le lormétazépam 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, il doit lui être conseillé de contacter son médecin afin d’arrêter son traitement si elle pense être enceinte ou planifie de l’être.

Grossesse

Si, pour des raisons strictement médicales, le médicament est administré pendant le troisième trimestre de la grossesse ou à de fortes doses pendant l’accouchement, des effets sur le nouveau-né, tels qu’hypothermie, hypotonie et dépression respiratoire modérée, peuvent apparaître.

Les nourrissons dont la mère prenait des benzodiazépines de manière chronique pendant le dernier trimestre de la grossesse, peuvent développer une dépendance physique et un syndrome de sevrage après leur naissance.

Allaitement

Les benzodiazépines passent dans le lait maternel, leur utilisation est par conséquent contre-indiquée chez les mères allaitantes.

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

Lormétazépam est un médicament qui provoque le sommeil. Il peut altérer la réactivité, provoquer une diminution de la concentration et causer l’amnésie, en particulier au début du traitement ou après une augmentation de la dose. De même, la somnolence peut persister le lendemain de l’administration du médicament. Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d’utiliser des machines qui requièrent une attention ou une concentration particulières, tant que l’on ne s’est pas assuré que la capacité de réaliser ces activités n’est pas affectée.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au début du traitement, les effets indésirables suivants peuvent survenir : somnolence pendant la journée, troubles émotionnels, baisse de vigilance, confusion, fatigue, céphalées, étourdissements, faiblesse musculaire, ataxie ou vision double. Ces effets indésirables disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du lormétazépam sont : céphalées, sédation et anxiété.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant du lormétazépam sont : angiœdème, suicide ou tentative de suicide, pouvant révéler une dépression préexistante.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec lormétazépam sont repris dans le tableau ci-dessous et sont répertoriés par classe de systèmes d'organes. La terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire une certaine réaction avec les synonymes et les affections associées.

Les effets indésirables issus des essais cliniques (chez 852 patients ; dose administrée : 0,5 mg à 3 mg de lormétazépam) sont classés ci-dessous par fréquence.

Les effets indésirables qui n'ont été signalés qu'après la mise sur le marché et pour lequel la fréquence n'a pas pu être estimée, sont repris sous la rubrique « fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont indiqués par ordre gravité décroissante.

Tableau 1: Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou associés à l'utilisation (surveillance post-marketing) avec le lormétazépam.

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Angioedème *	

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections psychiatriques		Anxiété Diminution de la libido	Suicides (révélation d'une dépression préexistante) * Tentative de suicide (révélation d'une dépression préexistante) * Psychose aiguë § Hallucination § Dépendance § Dépression (révélation d'une dépression préexistante) * Délires § Syndrome de sevrage (insomnie de rebond) § Agitation § Agressivité § Irritabilité § Nervosité Colère § Cauchemars § Comportement anormal § Troubles émotionnels
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges § Sédation Somnolence Troubles de l'attention Amnésie Troubles de la vision Troubles de l'élocution Sensation anormale du goût Bradyphrénie	Etat confusionnel Baisse de vigilance Ataxie § Faiblesse musculaire §
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections gastro-intestinales		Vomissement Nausées Douleur abdominale supérieure Constipation Sécheresse de la bouche.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Urticaire Eruption cutanée
Affections du rein et des voies urinaires		Trouble de la miction	

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Hyperhidrose	Fatigue*§*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Chutes

* Des cas de menace du pronostic vital et / ou mortels ont été signalés.

§ voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Dépendance

L'utilisation du lormétazépam et d'autres benzodiazépines peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces produits.

Dès qu'une dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement peut être accompagné par des symptômes de sevrage. Un syndrome de sevrage se manifeste par des symptômes tels que : anxiété, tension, nervosité, confusion, irritabilité, céphalées et douleurs musculaires. Dans les cas graves, les symptômes suivants ont été rapportés : déréalisation, dépersonnalisation, hallucinations, paresthésies des membres, troubles sensoriels à la lumière, au bruit et au contact physique, hyperacousie et crises d'épilepsie.

Pour plus d'informations sur la dépendance / le phénomène de sevrage, voir rubrique 4.4.

Affections psychiatriques

Une insomnie de rebond peut se produire à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Réactions psychiatriques et paradoxales : Des réactions comme la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, des idées délirantes, la colère, la survenue de cauchemars, d'hallucinations, de psychoses, un comportement inapproprié et d'autres troubles du comportement, sont connues pour se produire lors de l'utilisation de lormétazépam.

Une dépression préexistante peut être révélée par l'utilisation de benzodiazépines, comme le lormétazépam. Le risque suicidaire peut être augmenté chez de tels patients. Le lormétazépam doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de dépression.

Affections du système nerveux

Amnésie : le lormétazépam peut induire une amnésie antérograde.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Comme pour d'autres benzodiazépines, un surdosage de Lormétazépam ne met pas la vie du patient en danger sauf si le médicament est associé à d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

Dans la prise en charge clinique d'un surdosage de médicament, il faut prendre en compte l'éventuelle prise de multiples médicaments et la possibilité d'une dépression respiratoire, rarement le coma et très rarement le décès. Une attention particulière doit être prêtée aux fonctions respiratoires et cardio-vasculaires si le patient requiert des soins intensifs.

Les symptômes d'intoxication modérée au lormétazépam, comprennent : somnolence, fatigue, ataxie et troubles de la vision. L'absorption orale de plus fortes doses peut provoquer un sommeil profond voire un état d'inconscience, une dépression respiratoire et une hypotension.

Les patients avec des symptômes d'intoxication plus modérés doivent être mis en observation pendant leur sommeil.

Suite à un surdosage de lormétazépam ou d'autres benzodiazépines, le vomissement doit être provoqué (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient ou bien un lavage d'estomac doit être réalisé en protégeant les voies respiratoires, si le patient est inconscient. S'il n'y a pas d'intérêt à vider l'estomac, du charbon activé doit être administré afin de réduire l'absorption.

Un surdosage de benzodiazépines se traduit généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas modérés, les symptômes comprennent : somnolence, confusion et léthargie. Dans les cas plus graves, les symptômes comprennent : ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, rarement le 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 : N05CD06.

Le lormétazépam a une grande affinité pour des sites de liaison spécifiques au niveau du système nerveux central. Ces récepteurs des benzodiazépines montrent une relation fonctionnelle proche avec les récepteurs du neuromédiateur inhibiteur, l'acide gamma-aminubotyrique (GABA). En tant qu'agoniste du récepteur des benzodiazépines, le lormétazépam renforce l'inhibition GABAergique de l'activité des neurones distaux. Cet effet se manifeste pharmacologiquement par un effet anxiolytique, anti-épileptique, myorelaxant et sédatif et hypnotique.

Le lormétazépam réduit la phase d'endormissement, la fréquence des réveils nocturnes et prolonge la durée du sommeil. Les effets anxiolytiques et myorelaxants peuvent être utiles pendant les périodes pré et post-opératoires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lormétazépam issu du comprimé est complètement absorbé. L'absorption se produit avec une demi-vie de 0,5 à 0,9 heure. La concentration plasmatique maximale de 6 ng/ml est atteinte 1,5 heure après administration d'un comprimé à 1 mg de lormétazépam. Une fois que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte, la concentration plasmatique diminue en deux phases caractérisées par une demi-vie de 2 à 2,5 heures pour la première phase et d'environ 10 heures pour la deuxième phase.

Le lormétazépam est fortement lié à l'albumine du plasma. Quelle que soit la concentration, 8,6 % du lormétazépam est présent à l'état libre. Le taux de clairance métabolique est de 3,6 ml/min/kg. Le lormétazépam est presque exclusivement métabolisé par glucuronoconjugaison. Le glucuroconjugué du lormétazépam ne se lie pas aux récepteurs des benzodiazépines ; c'est l'unique et le principal métabolite présent dans le plasma qui est excrété presque exclusivement par voie urinaire. Le glucoroconjugué du lormétazépam N-déméthylé, retrouvé exclusivement dans l'urine, représente moins de 6% de la dose de lormétazépam administrée. Le taux d'élimination terminale a été estimé pour un calcul de demi-vie d'élimination à 13,6 heures. 86 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine. La clairance rénale du glucuroconjugué du lormétazépam était d'environ 0,65 ml/min/kg.

La pharmacocinétique du lormétazépam est linéaire, pour une gamme de dose allant de 1 à 3 mg. Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été trouvée pour le lormétazépam. De faibles différences ont été mises en évidence chez les sujets âgés comparativement aux sujets plus jeunes. Ces différences consistaient en un taux de clairance plasmatique plus faible, une demi-vie plasmatique terminale plus longue et des taux plasmatiques à l'état d'équilibre plus élevés. L'élimination plasmatique du glucuroconjugué du lormétazépam était significativement moindre chez les personnes âgées ($t_{1/2}$ = 20 heures) que chez les sujets jeunes ($t_{1/2}$ = 12 heures).

Aucune interaction médicamenteuse due à la liaison aux protéines plasmatiques n'est attendue. Aucune interaction médicamenteuse n'a été attendue ni mise en évidence avec la cimétidine lors de la phase I de biotransformation.

Un calcul a montré qu'au maximum, 0,35% de la dose quotidienne de lormétazépam qu'une mère allaitante absorbe, pouvait atteindre le nouveau-né.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité, après une administration orale répétée de lormétazépam, n'ont mis en évidence aucun signal évoquant des réactions d'intolérance liées au traitement par le lormétazépam.

Aucun effet cancérogène du lormétazépam n'a été observé dans les études sur la cancérogénicité.

Les études *in vitro* et *in vivo* sur les effets génotoxiques n'ont pas indiqué de potentiel mutagène du lormétazépam sur les cellules somatiques et germinales chez les humains.

Les expériences réalisées sur les animaux afin d'étudier les effets du lormétazépam sur la fertilité, le développement embryonnaire, l'accouchement et la lactation ainsi que sur la capacité de développement et de reproduction de la progéniture n'ont pas indiqué la présence d'effets néfastes. En outre, aucun effet tératogène n'est attendu chez l'homme.

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

5 ans.

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 (PVC/PVDC/Aluminium).
Boîtes de 14, 20, 30 ou 500 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 275 671 3 1 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 269 602 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 276 280 8 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 584 494 9 9 : 500 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste I. La durée de prescription de ce médicament ne peut pas dépasser 4 semaines.