


## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **APO-NITRAZEPAM**  
Comprimés de nitrazépam, BP  
5 mg et 10 mg

Hypnotique et anticonvulsivant


APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L1T9

DATE DE RÉVISION :  
24 mars 2022

Numéro de contrôle : 256493

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSE... ..	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	19
TOXICOLOGIE.....	20
RÉFÉRENCES.....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>24</b>

 **APO-NITRAZEPAM**  
 Comprimés de nitrazépam, BP  
 5 mg, 10 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/5 mg, 10 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Une difficulté à dormir peut être l'indice d'un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. Par conséquent, il ne faut instaurer un traitement symptomatique de l'insomnie qu'après avoir soigneusement évalué le patient.

APO-NITRAZEPAM (nitrazépam) est indiqué pour le traitement à court terme et le soulagement symptomatique d'une insomnie caractérisée par une difficulté à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents ou un éveil matinal précoce.

Le traitement par APO-NITRAZEPAM ne devrait généralement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'administration du produit plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient. APO-NITRAZEPAM doit être prescrit pour une courte période (7 à 10 jours); la quantité prescrite en une fois ne devrait pas représenter plus d'un mois de traitement.

L'emploi d'hypnotiques devrait se limiter aux cas d'insomnie où le trouble du sommeil entraîne une perturbation du fonctionnement diurne.

APO-NITRAZEPAM est également utile pour la prise en charge des crises myocloniques.

#### **Personnes âgées :**

L'utilisation à long terme de APO-NITRAZEPAM doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Chutes et fractures](#); [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Considérations posologiques](#)).

### CONTRE-INDICATIONS

APO-NITRAZEPAM est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue aux benzodiazépines (ou à tout ingrédient de la préparation) et en cas d'insuffisance respiratoire

grave (p. ex. syndrome d'apnée du sommeil grave).

De plus, APO-NITRAZEPAM est contre-indiqué en présence de myasthénie ou d'insuffisance hépatique grave.

APO-NITRAZEPAM est contre-indiqué chez les enfants s'il est utilisé comme hypnotique.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

#### **Toxicomanie, abus et mésusage**

L'utilisation de benzodiazépines, y compris APO-NITRAZEPAM, peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire APO-NITRAZEPAM.
- Surveiller régulièrement tous les patients pour détecter l'apparition de ces comportements ou affections.
- APO-NITRAZEPAM doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

#### **Sevrage**

Les benzodiazépines, comme APO-NITRAZEPAM, peuvent entraîner des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose d' APO-NITRAZEPAM.
- Arrêter le traitement par APO-NITRAZEPAM en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.

(Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Dépendance/tolérance](#))

#### **Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes**

L'utilisation concomitante d' APO-NITRAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

## Généralités

Une insomnie persistant après 7 à 10 jours de traitement peut révéler la présence d'une maladie psychiatrique ou physique primaire sous-jacente ou la présence d'un trouble de perception du sommeil.

L'aggravation de l'insomnie ou la survenue d'autres troubles de la pensée ou du comportement pourraient résulter d'un trouble psychiatrique ou physique non détecté. De telles anomalies ont également été signalées lors de l'utilisation concomitante de médicaments qui agissent sur les récepteurs des benzodiazépines.

Le nitrazépam doit être employé avec prudence en présence d'antécédents de réaction paradoxale à l'alcool ou aux sédatifs.

### Utilisation concomitante d'opioïdes :

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-NITRAZEPAM, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort. Compte tenu de ces risques, il convient de réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles (voir l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#); [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si la décision est prise de prescrire APO-NITRAZEPAM en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, on doit lui prescrire une dose initiale d'APO-NITRAZEPAM plus faible que la dose indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà APO-NITRAZEPAM, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de suivre étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [SURDOSE](#)).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation d'APO-NITRAZEPAM en concomitance avec des opioïdes.

On doit aviser les patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

## **Comportements somnambuliques complexes**

Des comportements somnambuliques complexes, notamment « la conduite somnambulique » (c.-à-d. conduire en état d'éveil partiel après avoir pris un sédatif/hypnotique et ne conserver aucun souvenir de l'événement) ont été signalés chez des patients ayant pris du nitrazépam. On a rapporté d'autres comportements potentiellement dangereux chez des patients qui s'étaient levés en état d'éveil partiel, après avoir pris un sédatif/hypnotique, notamment préparer et consommer de la nourriture, faire des appels téléphoniques, sortir de la maison, etc. Tout comme lors de somnambulisme au volant, la plupart des patients n'avaient aucun souvenir de ces actes. La prise d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC, associée à la prise de nitrazépam, semble accroître le risque de tels comportements, au même titre que l'utilisation de nitrazépam à des doses excédant la dose maximale recommandée. Le nitrazépam ne doit pas être pris avec de l'alcool. Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante du nitrazépam avec d'autres déprimeurs du SNC. En raison du risque pour le patient et la collectivité, on doit fortement envisager l'arrêt du traitement par le nitrazépam chez les patients qui signalent l'un de ces comportements somnambuliques.

## **Dépendance/tolérance**

L'utilisation de benzodiazépines, comme APO-NITRAZEPAM, peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique (y compris une tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec des doses plus élevées et une utilisation à plus long terme. Une dépendance peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou de trouble lié à l'utilisation de substances (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques du traitement par APO-NITRAZEPAM, en envisageant d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire APO-NITRAZEPAM, évaluer soigneusement le risque d'abus, de mésusage et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de son état de santé et des médicaments concomitants. Chez les personnes susceptibles de présenter un trouble lié à l'utilisation de substances, APO-NITRAZEPAM ne doit être administré que s'il est jugé nécessaire sur le plan médical. De plus, il faut faire preuve d'une extrême prudence et assurer une supervision étroite.
- APO-NITRAZEPAM doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- On doit surveiller régulièrement l'apparition de signes et de symptômes de mésusage ou d'abus chez tous les patients prenant des benzodiazépines. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'utilisation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter afin qu'il reçoive un traitement pour les toxicomanies, selon le cas.

Une certaine tolérance aux effets hypnotiques des benzodiazépines peut survenir après une

utilisation répétée.

Le risque de dépendance augmente en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogue ou de médicament, ou encore en cas de trouble marqué de la personnalité. Il faut faire preuve de prudence s'il est nécessaire d'administrer du nitrazépam à ces personnes.

Comme dans le cas de tous les hypnotiques, le renouvellement des ordonnances doit se limiter aux patients qui sont sous surveillance médicale.

Il peut être utile d'informer le patient au début du traitement que la durée de celui-ci sera limitée et d'expliquer avec précision comment la dose sera progressivement diminuée. De plus, il est important que le patient soit conscient de la possibilité d'un phénomène de rebond afin d'atténuer au minimum l'anxiété que pourrait déclencher la survenue de ces symptômes à l'arrêt du médicament.

**Sevrage :** À la suite d'un arrêt brusque du traitement ou d'une réduction rapide de la dose, les benzodiazépines, comme APO-NITRAZEPAM, peuvent entraîner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave et pouvant même menacer le pronostic vital. D'autres facteurs peuvent précipiter le sevrage : le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines du médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage augmente avec des doses plus élevées ou une utilisation prolongée. Un sevrage peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

L'apparition des signes et des symptômes de sevrage peut survenir de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament. Elle peut même se produire à une dose réduite. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné que ces symptômes sont souvent semblables à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les signes et les symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital comprennent les suivants : catatonie, *delirium tremens*, dépression, effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, convulsions (y compris un état de mal épileptique), idées et comportements suicidaires.

Les autres signes et symptômes de sevrage comprennent les suivants : crampes abdominales, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalée, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, insomnie, irritabilité, douleur ou raideur musculaire, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également un risque d'anxiété de rebond ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, le traitement doit être arrêté en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de crises convulsives.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la posologie précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.

- Informer les patients des risques liés à un arrêt brusque, une réduction rapide de la dose ou un changement de médicament.
- Souligner l'importance de consulter leur professionnel de la santé afin d'arrêter le traitement en toute sécurité.
- Les patients présentant des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un médecin.

(Voir l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mésusage, Sevrage](#); [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

En raison de l'effet dépressur du nitrazépam sur le SNC, on doit avertir les patients qui reçoivent ce médicament de s'abstenir d'exercer des activités dangereuses exigeant toute leur vigilance mentale, telles que faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule motorisé. De même, il faut aviser les patients de ne pas consommer d'alcool ou de médicaments dépressur du SNC pendant qu'ils prennent le nitrazépam.

### **Chutes et fractures**

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Le nitrazépam doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#))

### **Hypersensibilité**

**Choc anaphylactique grave et réactions de type anaphylactique :** Des cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés à de rares occasions après la dose initiale ou les doses subséquentes de sédatifs/d'hypnotiques, incluant le nitrazépam. Certains patients ont manifesté d'autres symptômes, tels qu'une dyspnée, un serrement de la gorge ou des nausées et des vomissements, qui semblent indiquer une anaphylaxie. Certains patients ont dû recevoir un traitement médical d'urgence. Un œdème de Quincke touchant la gorge, la glotte ou le larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et est parfois d'issue fatale. Il ne faut pas redonner de nitrazépam aux patients ayant présenté un œdème de Quincke avec ce produit (voir [CONTRE-INDICATIONS](#))

### **Troubles neurologiques**

**Confusion :** Les benzodiazépines affectent les fonctions mentales (p. ex. concentration, attention et vigilance). Le risque de confusion est plus élevé chez les personnes âgées et chez les patients

atteints d'un déficit cognitif.

**Troubles de la mémoire :** On a signalé des cas d'amnésie antérograde d'intensité variable après l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépine, mais rarement avec le nitrazépam. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose et les sujets âgés peuvent être particulièrement à risque.

Des cas d'amnésie globale transitoire et d'« amnésie du voyageur » ont également été signalés en association avec les benzodiazépines. L'« amnésie du voyageur » a été signalée chez des personnes qui avaient pris une benzodiazépine, souvent au milieu de la nuit, pour dormir pendant un voyage. L'amnésie globale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne constituent pas nécessairement des phénomènes liés à la dose. On doit informer les patients de ne pas prendre de nitrazépam lorsqu'ils ne peuvent bénéficier d'une nuit complète de sommeil pour permettre l'élimination du médicament de l'organisme avant de reprendre leurs activités normales.

### **Psychiatrie**

On a signalé des **troubles de la pensée et des perturbations psychotiques du comportement** lors de l'utilisation de benzodiazépines, y compris le nitrazépam, quoique rarement. Ces anomalies peuvent être caractérisées par une baisse d'inhibition (p. ex. agressivité ou extraversion excessive), similaire à celle observée avec l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. sédatifs/hypnotiques). Il faut être particulièrement prudent en cas d'antécédents de comportement violent ou de réaction inhabituelle aux sédatifs (y compris l'alcool) et aux benzodiazépines. Parmi les perturbations psychotiques du comportement signalées avec les benzodiazépines, on note le comportement étrange, les hallucinations et la dépersonnalisation. Bien qu'ils puissent survenir durant le traitement de courte durée, le traitement d'entretien ou le sevrage, les comportements anormaux associés à l'emploi de benzodiazépines ont été signalés surtout lors d'une utilisation prolongée ou de la prise de doses élevées (voir l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [Sevrage](#)).

On peut rarement déterminer avec certitude si l'un des comportements anormaux énumérés ci-dessus est lié au médicament, s'il est d'origine spontanée ou s'il découle d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Quoi qu'il en soit, tout nouveau signe ou symptôme comportemental préoccupant nécessite une évaluation immédiate approfondie.

### **Anxiété/agitation :**

On a observé une augmentation de l'anxiété ou une hyperactivité le jour au cours du traitement par des benzodiazépines à courte demi-vie. Cependant, le syndrome peut parfois survenir lors de l'utilisation de médicaments ayant une demi-vie d'élimination plus longue. Le nitrazépam a une demi-vie moyenne.

### **Dépression :**

La prudence est de mise si on prescrit le nitrazépam à des patients qui présentent des signes ou des symptômes de dépression, lesquels pourraient être intensifiés par les hypnotiques. Le risque de se faire du mal (p. ex. surdose intentionnelle) étant élevé chez les patients dépressifs, on doit faire en sorte qu'ils ne disposent que de la plus petite quantité possible de médicament à la fois.

**Insomnie de rebond :** Syndrome transitoire à l'arrêt d'un hypnotique, caractérisé par la réapparition sous forme amplifiée des symptômes ayant mené au traitement par une benzodiazépine (ou un autre médicament du même type). Le syndrome peut être accompagné d'autres réactions, notamment de sautes d'humeur, d'anxiété et d'agitation.

### **Fonction rénale**

Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit le nitrazépam aux patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Fonction respiratoire**

Le nitrazépam est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance respiratoire grave. On a rapporté des cas de dépression respiratoire en présence d'une fonction respiratoire compromise. Une dose plus faible est également recommandée chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire. Les benzodiazépines ne sont pas recommandées comme traitement principal des maladies psychotiques (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Hypersécrétion bronchique et hypersalivation :** Il peut survenir chez les nourrissons et les jeunes enfants, de même que chez les personnes âgées ou confinées au lit, de rares cas d'hypersécrétion bronchique et d'hypersalivation pouvant provoquer une aspiration ou une pneumonie.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Le nitrazépam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car les benzodiazépines peuvent causer des lésions fœtales. Plusieurs études ont laissé entendre que la prise de benzodiazépines durant la grossesse augmente le risque de malformations congénitales (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); voir [TOXICOLOGIE](#)).

Au cours des dernières semaines de la grossesse, la prise de doses thérapeutiques d'une benzodiazépine a entraîné une dépression néonatale du SNC en raison d'une distribution transplacentaire. On a signalé que les enfants nés de mères ayant pris des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus avant l'accouchement éprouvent des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. Des symptômes tels que l'hypoactivité, l'hypotonie, l'hypothermie, la dépression respiratoire, l'apnée, une difficulté à téter et une réponse métabolique altérée au stress dû au froid ont été signalés chez les nouveau-nés de mères qui ont reçu des benzodiazépines pendant la phase tardive de la grossesse ou à l'accouchement. On a également signalé un cas de flaccidité chez un nouveau-né dont la mère avait reçu des benzodiazépines.

Comme le nitrazépam est aussi un dérivé des benzodiazépines, son administration est rarement justifiée chez les femmes aptes à procréer. Si le nitrazépam est prescrit à une femme apte à procréer, celle-ci doit être avisée du risque pour le fœtus; on doit l'aviser de communiquer avec son médecin pour cesser la prise du médicament si elle a l'intention de devenir enceinte ou si elle soupçonne qu'elle est enceinte.

**Femmes qui allaitent :** Le nitrazépam étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué si la mère prend du nitrazépam.

Une sédation et une incapacité à téter sont survenues chez des nouveau-nés de mères qui allaitent prenant des benzodiazépines. Les nourrissons de mères qui allaitent doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout effet pharmacologique (y compris la sédation et l'irritabilité).

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité du nitrazépam, comme hypnotique, n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir [CONTRE-INDICATIONS](#); voir [TOXICOLOGIE](#)).

**Personnes âgées :** Étant donné que les patients âgés sont particulièrement susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la dose, la dose la plus faible possible doit leur être administrée. L'utilisation à long terme d' APO-NITRAZEPAM doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis qui peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficit cognitif, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : fatigue, étourdissements, sensation ébrieuse, somnolence, léthargie, confusion mentale, démarche chancelante, ataxie et chute. Ces phénomènes surviennent surtout en début de traitement et disparaissent généralement après des administrations répétées.

On a également rapporté des rêves à caractère dépressif et des cauchemars.

On peut souvent atténuer les effets sédatifs en réduisant la posologie. Les enfants et les patients âgés ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des effets sédatifs et des réactions paradoxales. Par conséquent, ces patients doivent être soigneusement sélectionnés avant de recevoir des hypnotiques et la plus faible dose efficace doit être utilisée. On a rapporté de rares cas de réactions paradoxales, comme une hyperactivité, une excitation, des hallucinations, une augmentation de la spasticité musculaire, de l'agressivité, une irritabilité, des accès de colère, une psychose et un comportement violent, lors de l'utilisation de médicaments agissant sur les récepteurs des benzodiazépines. En présence de telles réactions, il faut cesser l'administration du médicament.

On a signalé des cas de gueule de bois, de désorientation, de sédation grave, d'hypotension, de signes et de symptômes de sevrage (y compris de *delirium tremens*), ainsi que des réactions cutanées. On a signalé les réactions suivantes lors d'administration de nitrazépam, ou d'autres médicaments de la même classe : céphalée, brûlures d'estomac, maux d'estomac, diarrhée, constipation, nausées, vomissements, faiblesse, perte de connaissance, palpitations, vision

trouble, dyspnée, nervosité, appréhension, dépression, émoussement de l'affect, changements de la libido, comportement inapproprié, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ainsi que de rares cas de leucopénie et de granulocytopenie.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

**Lésions, intoxications et complications liées aux interventions :** Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et chez les patients âgés ou affaiblis.

**Dépendance/sevrage :** L'apparition d'une dépendance physique et d'un sevrage après l'arrêt du traitement a été observée avec des benzodiazépines telles que APO-NITRAZEPAM. Des symptômes graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [Toxicomanie, abus et mésusage](#); [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Dépendance/tolérance)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

L'utilisation concomitante d' APO-NITRAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

(Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#))

### **Interactions médicament-médicament**

Le nitrazépam peut produire des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool, des antihistaminiques sédatifs, des analgésiques narcotiques, des anticonvulsivants, des antipsychotiques (neuroleptiques), des anesthésiques, ou des antidépresseurs ou médicaments psychotropes pouvant déprimer le SNC. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une amplification de l'euphorie peut également survenir, entraînant ainsi une augmentation de la dépendance psychologique.

**Opiïdes :** En raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines (y compris APO-NITRAZEPAM) et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.

Limiter au minimum requis les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes. Suivre de près les patients pour déceler une dépression respiratoire et une sédation (voir l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

Les composés inhibant certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) pourraient amplifier l'activité des benzodiazépines et des médicaments du même type. La cimétidine et l'érythromycine en sont des exemples.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- APO-NITRAZEPAM doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- La posologie d' APO-NITRAZEPAM doit s'adapter aux besoins individuels pour un effet bénéfique maximal.
- Le traitement par APO-NITRAZEPAM doit être administré le moins longtemps possible et ne devrait généralement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs.
- L'administration du produit plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient.
- On doit interrompre le traitement par APO-NITRAZEPAM pour une période sans traitement, à intervalle régulier, afin de vérifier si le traitement doit être poursuivi.
- APO-NITRAZEPAM peut entraîner des signes et de symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond à la suite d'un arrêt brusque ou d'une réduction rapide de la dose (voir l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, le traitement doit être arrêté en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de crises convulsives.
- Si un patient présente des signes et des symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction ou d'augmenter la posologie de la benzodiazépine à la posologie précédente avant de passer à une réduction graduelle.
- Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).
- L'utilisation à long terme d' APO-NITRAZEPAM doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.

### **Administration**

Les comprimés APO-NITRAZEPAM peuvent être avalés entiers, ou encore être croqués ou dissous dans un liquide.

## **Posologie recommandée et modification posologique**

### **Insomnie**

Adultes : La posologie habituelle chez l'adulte est de 5 ou 10 mg avant le coucher.

Patients âgés ou affaiblis : On doit prescrire la plus faible dose efficace possible aux patients âgés. On recommande de commencer le traitement chez ces personnes avec une dose de 2,5 mg afin de connaître la réaction du patient au produit. Les doses supérieures à 5 mg ne sont généralement pas recommandées chez les personnes âgées.

### **Crises myocloniques**

Enfants : La posologie habituelle pour les enfants (jusqu'à 30 kg de poids corporel) varie entre 0,3 et 1,0 mg/kg/jour, administrée en trois doses fractionnées. Le traitement doit être instauré à une dose plus faible que la dose habituelle recommandée afin de déterminer la tolérance et la réponse. Si une dose se situant dans l'intervalle posologique recommandé ne permet pas de maîtriser l'affection, on pourra essayer d'augmenter graduellement la dose. Des doses plus élevées peuvent provoquer une somnolence excessive et une hypersécrétion bronchique chez les nourrissons épileptiques. L'utilisation d' APO-NITRAZEPAM chez les nourrissons épileptiques doit être examinée avant le début du traitement afin de déterminer si les voies respiratoires supérieures sont dégagées. Dans la mesure du possible, la posologie quotidienne devrait être administrée en trois doses égales; sinon, administrer la dose la plus forte avant le coucher. Certains patients peuvent développer une tolérance aux effets du nitrazépam.

L'emploi concomitant de plusieurs anticonvulsivants pouvant accroître la dépression du SNC, il faut tenir compte de ce risque en ajoutant APO-NITRAZEPAM à un traitement anticonvulsivant existant (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **SURDOSE**

**Symptômes** : Les principales manifestations de la surdose sont la somnolence, la confusion, une diminution des réflexes, une sédation accrue et le coma. Des effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle sont observés avec des surdoses importantes. Lorsque les effets de la surdose commencent à disparaître, le patient manifeste habituellement de la nervosité et une surexcitation.

**Traitement** : Comme pour la prise en charge d'une surdose avec n'importe quel médicament, il faut garder à l'esprit que le patient peut avoir pris plusieurs produits. En cas de surdose de nitrazépam, il faut induire un vomissement (dans l'heure suivant la prise) si le patient est conscient, ou faire un lavage gastrique en protégeant les voies respiratoires si le patient est inconscient. S'il n'y a aucun avantage à vider l'estomac, il faut administrer du charbon activé pour réduire l'absorption du médicament. En cas de dépression respiratoire ou de coma, on doit soupçonner la présence d'autres dépresseurs du SNC. Il faut surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle, instaurer des mesures générales de soutien cardiorespiratoire, administrer des liquides intraveineux et prendre en charge l'hypotension et la dépression du SNC par les

mesures habituelles. La dialyse est généralement de peu d'utilité.

### **Emploi d'un antagoniste**

Le flumazénil (Anexate), antagoniste des benzodiazépines, est un antidote spécifique à utiliser en cas de surdose connue ou soupçonnée de benzodiazépine (voir la monographie d'Anexate pour en connaître le mode d'emploi).

On **ne** recommande **pas** d'administrer Anexate à des épileptiques ayant reçu du nitrazépam (ou toute autre benzodiazépine). L'annulation de l'effet de la benzodiazépine pourrait induire des convulsions chez ces patients.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le nitrazépam est une benzodiazépine dotée de propriétés hypnotiques et anticonvulsivantes.

Lors d'expériences en laboratoire de sommeil, le nitrazépam réduisait la période de latence, augmentait la durée totale du sommeil et réduisait les périodes d'éveil. On observait un retard d'apparition et un raccourcissement du sommeil paradoxal. On a signalé que le nitrazépam raccourcissait significativement le stade 1, 3 et 4 du sommeil, et allongeait le stade 2. Dans quelques études, on a signalé un rebond de sommeil paradoxal après l'arrêt du médicament.

On a démontré que le nitrazépam élevait le seuil épileptogène.

### **Pharmacologie clinique générale des benzodiazépines**

La durée de l'effet hypnotique et le profil des effets indésirables peuvent être influencés par les demi-vies alpha (distribution) et bêta (élimination) du médicament administré et de tout métabolite actif résultant. Lorsque les demi-vies sont longues, le médicament ou ses métabolites peuvent s'accumuler pendant les périodes d'administration en soirée et être associés à divers types d'altération de la fonction cognitive ou motrice à l'état de veille. À l'opposé, si les demi-vies sont courtes, le médicament et ses métabolites sont éliminés avant la prise de la dose suivante, et les effets résiduels liés à la sédation ou à la dépression du SNC sont minimes ou absents. Toutefois, lorsque le médicament est administré le soir durant une période prolongée, une tolérance pharmacodynamique ou une accoutumance à certains effets des hypnotiques de la classe des benzodiazépines peuvent s'installer. Si le médicament possède une demi-vie d'élimination très courte, il est possible qu'une carence relative (liée au site récepteur) survienne à tout moment dans l'intervalle qui sépare une dose prise le soir de la suivante. Ce fait pourrait expliquer deux manifestations cliniques signalées après plusieurs semaines d'utilisation, le soir, d'hypnotiques d'élimination rapide appartenant à la classe des benzodiazépines : 1) réveils fréquents dans le troisième tiers de la nuit et 2) installation d'une anxiété accrue le jour (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie, Anxiété/agitation](#)).

Le nitrazépam a une demi-vie moyenne.

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le nitrazépam est absorbé rapidement dans le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité moyenne après la prise d'une dose orale est d'environ 80 %. Les concentrations sanguines maximales sont observées après environ 3 heures.

Après l'administration de doses orales uniques de 5 ou 10 mg de nitrazépam à des volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient comprises entre 23 et 66 ng/ml et entre 55 et 107 ng/ml, respectivement. Chez les patients âgés atteints de diverses maladies débilitantes, on observait une concentration plasmatique maximale moyenne de 22 ng/ml après l'administration d'une dose unique de 5 mg de nitrazépam. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après l'administration de 5 mg de nitrazépam une fois par jour ont été atteintes après environ 4 jours. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du nitrazépam étaient d'environ 40 ng/ml.

**Distribution :** Le nitrazépam est un médicament lipophile qui traverse facilement les barrières membranaires de l'organisme. Sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien (environ 10 % de la concentration plasmatique totale) est similaire à celle de la fraction libre dans le plasma. Après l'administration de nitrazépam par voie orale, les volumes moyens de distribution étaient plus élevés chez les patients âgés que chez les jeunes volontaires ( $4,8 \pm 1,7$  p/r à  $2,4 \pm 0,8$  l/kg, respectivement). La clairance totale ne différait pas significativement entre les deux groupes ( $78 \pm 25$  et  $68 \pm 33$  ml/min, respectivement).

Environ 87 % du nitrazépam sous forme inchangée se lie aux protéines plasmatiques. Par rapport aux sujets en bonne santé, la liaison aux protéines chez les patients atteints de cirrhose était significativement inférieure (fraction libre de 19 % p/r à 14 %). De même, par rapport aux sujets en bonne santé, la liaison aux protéines chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée était quelque peu inférieure (fraction libre de 16,8 % p/r à 15,0 %).

**Métabolisme :** Le nitrazépam n'a pas de métabolites actifs sur le plan clinique. Chez l'humain, le médicament est excrété dans l'urine, principalement sous forme conjuguée et non conjuguée d'aminonitrazépam et d'acétamidonitrazépam. Après l'administration du nitrazépam par voie orale, 65 à 71 % de la dose apparaît finalement dans l'urine et 14 à 20 % dans les fèces. Seulement 1 % de la dose de nitrazépam administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La principale voie métabolique comprend une nitroréduction dans le foie.

**Élimination :** La demi-vie du nitrazépam chez les jeunes volontaires en bonne santé est d'environ 30 heures (entre 18 et 57 heures). Les patients âgés et malades présentaient une demi-vie prolongée d'environ 40 heures. En raison de son élimination lente, le nitrazépam s'accumule lorsqu'il est pris toutes les nuits.

Le nitrazépam traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel. Chez des mères allaitantes prenant 5 mg de nitrazépam le soir, les concentrations de nitrazépam dans le lait ont significativement augmenté du premier (30 nmol/l) au cinquième matin (48 nmol/l). Le rapport lait/plasma de nitrazépam était de 0,27 après 7 heures et n'a pas varié du jour 1 au jour 5.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque comprimé d'APO-NITRAZEPAM contient 5 ou 10 mg de nitrazépam et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium.

### **Formes pharmaceutiques offertes**

Les comprimés APO-NITRAZEPAM à 5 mg sont des comprimés blancs à blanc cassé, ronds, sécables, à face plate et à bord biseauté, portant l'inscription « NIT » sur « 5 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre.

Les comprimés APO-NITRAZEPAM à 10 mg sont des comprimés blancs à blanc cassé, ronds, sécables, à face plate et à bord biseauté, portant l'inscription « NIT » sur « 10 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre.

Les comprimés d'APO-NITRAZEPAM de 5 et de 10 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 100 comprimés.

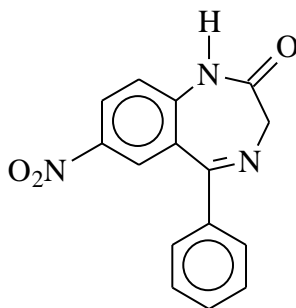
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Nitrazépan  
Nom chimique : 1,3-dihydro-7-nitro-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{15}H_{11}N_3O_3$   
281,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le nitrazépan est une poudre cristalline jaune pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (à 96 %) et dans l'éther, et peu soluble dans le chloroforme.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Études de biodisponibilité comparative**

Une étude de biodisponibilité standard, à répartition aléatoire et avec permutation a été menée chez 19 hommes volontaires en bonne santé, afin d'évaluer la biodisponibilité relative de doses orales uniques d'APO-NITRAZEPAM en comprimés à 10 mg et de Mogadon® 10 mg. Les paramètres pharmacocinétiques moyens chez ces sujets sont résumés dans le tableau suivant.

#### **ÉTUDE MENÉE CHEZ DES SUJETS À JEUN : RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Nitrazépam (dose : 1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	2 425,37 2 496,91 (30)	2 447,76 2 532,93 (33)	99,1	95,5 – 102,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	104,12 108,98 (33)	104,83 108,88 (33)	99,3	90,0 – 109,6
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,90 (51)	1,69 (51)		

<sup>1</sup> Basé sur la moyenne des moindres carrés;

<sup>2</sup> MOGADON® est commercialisé par ICN Canada Ltée et a été acheté au Canada.

<sup>3</sup> Moyennes arithmétiques (CV %);

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Lors de tests menés chez des animaux, on a observé que le nitrazépam produisait des effets sédatifs, hypnotiques, apaisants, myorelaxants et anticonvulsivants. Il supprime sélectivement les crises convulsives induites par le métrazole. Après l'administration de doses intraveineuses de 1 à 8 mg/kg à des chiens et à des chats, le nitrazépam n'a pas modifié de manière significative la tension artérielle systolique ou la tension artérielle diastolique. Toutefois, chez les deux espèces, on a observé une réduction significative de la fréquence cardiaque, particulièrement évidente à la dose la plus élevée. La réponse de la tension artérielle à la norépinéphrine et à la sérotonine était inhibée, tandis que la réponse à l'histamine était quelque peu prolongée. Le nitrazépam a eu un effet dépresseur sur l'électroencéphalogramme (EEG) spontané et activé après des doses intraveineuses relativement élevées (à savoir, de 1 à 10 mg). Les mêmes doses ont entraîné une réduction marquée de la réponse aux stimulations de l'hypothalamus et du système réticulé activateur, alors qu'on observait une augmentation du seuil d'activation lors de stimulation du système limbique.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>)**

<b>Espèce</b>	<b>Voie</b>	<b>Dose</b>
Souris	Intrapéritonéale	275 mg/kg à 72 heures
	Orale	1 800 mg/kg
Rat	Intrapéritonéale	> 2 000 mg/kg à 24 heures 950 mg/kg à 10 jours
	Orale	> 2 000 mg/kg à 24 heures 1 000 mg/kg à 10 jours

Chez le chien, la dose de 1 200 mg/kg produisait un sommeil de trois jours; tous les animaux ont survécu.

### **Études de toxicité subaiguë et chronique**

On a administré à des rats des doses orales de nitrazépam de 10, 20, 80, 100, 240 et 320 mg/kg/jour dans une série d'études de 6 à 78 semaines. Aux doses de 10, 20, 80 et 100 mg/kg/jour, aucun effet secondaire grave n'a été observé, à l'exception d'une hyperexcitabilité initiale suivie d'ataxie, et une baisse de poids et de consommation de nourriture dans le groupe recevant la dose de 100 mg/kg. Aux doses de 240 et 320 mg/kg/jour, on a observé une baisse marquée du poids et de la consommation de nourriture, et la plupart des animaux paraissaient mal en point. À ces doses, les mâles ont présenté une dégénérescence des tubules testiculaires et de l'aspermie. Des décès sont survenus en raison de diarrhée, de crises convulsives de courte durée ou d'autres effets toxiques aigus.

On a administré à des chiens des doses orales de nitrazépam de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour durant 6 semaines. Un effet sédatif significatif a été observé à toutes les doses. L'examen histopathologique a révélé des signes d'atteinte hépatique chez tous les chiens ayant reçu les doses de 40 et 80 mg/kg/jour (hypertrophie du foie, dégénérescence albumineuse du foie). L'étude de toxicité orale chronique de 6 mois chez le chien a été réalisée avec les mêmes doses que l'étude précédente. Les doses plus faibles ont été bien tolérées. On a observé une perte de poids dans les groupes recevant les doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Trois chiens sur 6 du groupe recevant la dose de 80 mg/kg sont morts lors de crises convulsives épileptiformes. Une augmentation du poids des foies dans les groupes recevant les doses de 40 et 80 mg/kg a été observée. On a administré à des chiens des doses orales de 2,5, 10 et 40 mg/kg/jour dans le cadre d'une étude de 55 à 56 semaines. À la dose la plus élevée, on a observé un nombre élevé de leucocytes, une vitesse de sédimentation élevée, une légère augmentation du poids des foies et un œdème des pattes antérieures. Aucune histopathologie inhabituelle n'a été observée.

### **Études de reproduction**

On a réalisé des études de reproduction chez le rat, le lapin, la souris et le chien, à des doses allant de 2 à 100 mg/kg/jour. À la dose de 100 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, on a observé plusieurs cas d'anomalies squelettiques et de résorption fœtale. Le nitrazépam peut produire des effets tératogènes liés à la dose chez le rat. Les changements observés au niveau de la fertilité et

de la performance reproductive peuvent être liés à son action pharmacologique (effets sédatif et hypnotique) chez l'espèce animale étudiée.

### **Neurotoxicité développementale**

Des recherches non cliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui bloquent les récepteurs du N-méthyl D-aspartate (NMDA) ou qui potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut accroître la mort des cellules neuronales dans le cerveau. Elle peut aussi entraîner des déficits à long terme sur le plan de la cognition et du comportement chez de jeunes animaux lorsque ces médicaments sont pris durant la principale poussée de développement cérébral. Selon des comparaisons entre différentes espèces non cliniques, on croit que la fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspond à celle observée lors de l'exposition chez l'humain au cours du troisième trimestre de la grossesse et jusqu'à la première année de vie (la fenêtre peut s'étendre jusqu'à l'âge de 3 ans). Bien qu'on dispose de peu d'information sur cet effet avec le nitrazépam, les similitudes sur le plan de la pharmacologie et du mode d'action indiquent qu'un effet semblable pourrait se produire. La pertinence de ces résultats non cliniques relativement à l'utilisation chez l'humain est inconnue.

## RÉFÉRENCES

### Pharmacologie

- 1) King DJ. Benzodiazepines, amnesia and sedation: theoretical and clinical issues and controversies. *Hum Psychopharmacol* 1992;7:79-87.
- 2) Kramer M, Schoen LS. Problems in the use of long-acting hypnotics in older patients. *J Clin Psychiatry* 1984;45: 176-7.
- 3) Maczaj M. Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* 1993;45: 44-55.
- 4) Matheson I, Lunde P, Bredesen J. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-93.
- 5) Muraoka M, Tada K, Nogami Y, *et al.* Residual effects of repeated administration of triazolam and nitrazepam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 1992;25:134-9.
- 6) Randall LO, Kappell B. Pharmacological activity of some benzodiazepines and their metabolites. Dans : Garattini S, Mussini E, Randall LO, éd., *The benzodiazepines*, Raven Press, New York, 1973: 27-51.
- 7) Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpy MJ, Chairman. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester Minnesota, American Sleep Disorders Association, 1990.

### Métabolisme et pharmacocinétique

- 8) Abernethy DR, Greenblatt DJ, Locniskar A, *et al.* Obesity effects on nitrazepam disposition. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22: 551-7.
- 9) Breimer DD. Clinical pharmacokinetics of hypnotics. *Clin Pharmacokinetics* 1977;2:93-109.
- 10) Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, *et al.* Age, sex, and nitrazepam kinetics: relation to antipyrine disposition. *Clin Pharm Ther* 1985;38:697-703.
- 11) Jochemsen R, Van Beusekom BR, Spoelstra P, *et al.* Effect of age and liver cirrhosis on the pharmacokinetics of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:295-302.
- 12) Kangas L, Kanto J, Erkkola R. Transfer of nitrazepam across the human placenta. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:355-7.
- 13) Kangas L, Breimer DD. Clinical pharmacokinetics of nitrazepam. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:346-66.
- 14) Oche H, Oberem U, Greenblatt D. Nitrazepam clearance unimpaired in patients with renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:183-5.
- 15) Ochs HR, Greenblatt DJ, Gugler R. Cimetidine impairs nitrazepam clearance. *Clin Pharm Ther* 1983;34:227-30.
- 16) Rieder J, Wendt G. Pharmacokinetics and metabolism of the hypnotic nitrazepam. Dans : Garattini S, Mussini E, Randall LO, éd., *The benzodiazepines*, Raven Press, New York 1973: 99-127.

### Effet hypnotique en clinique

- 17) Adam K, *et al.* Nitrazepam: lastingly effective but trouble on withdrawal. *Brit Med J* 1976;1:1558-60.
- 18) Allnutt MF, O'Connor PJ. Comparison of the encephalographic, behavioral and subjective correlates of natural and drug-induced sleep at atypical hours. *Aerospace*

- Med* 1971;42: 1006-10.
- 19) Baruzzi A, Michelucci R, Tassinari C. Benzodiazepines. Nitrazepam antiepileptic drugs, Third Edition, Raven Press: New York, NY-US 1989;785-804.
  - 20) Bordeleau JM, *et al.* Hypnotic properties of nitrazepam. *Dis Nerv Syst* 1970;31:318-325.
  - 21) Cook PJ, Huggett A, Graham-Pole R, *et al.* Hypnotic accumulation and hangover in elderly inpatients: a controlled double-blind study of temazepam and nitrazepam. *Br Med J* 1983;286: 100-2.
  - 22) Haider I, Oswald I. Effects of amylobarbitone and nitrazepam on the electrodermogram and other features of sleep. *Brit J Psychiat* 1971;118:519-22.
  - 23) Kales A, *et al.* Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 1978;201: 1039-41.
  - 24) Risberg AM, *et al.* Evaluation of the effect of fosazepam (a new benzodiazepine), nitrazepam and placebo on sleep patterns in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12: 105-9.
  - 25) Tada K, Nogami Y, Ishikawa K. The hypnotic and psychomotor effects of nitrazepam. *Neuroscience* 1991;17:401-8.

### **Effet anticonvulsivant en clinique**

- 26) Baldwin R, Kenny TJ, Segal J. The effectiveness of nitrazepam in a refractory epileptic population. *Curr Ther Res* 1969;11:413-7.
- 27) Jan JE, Riegl JA, Crichton JU, Dunn HG. Nitrazepam in the treatment of epilepsy in childhood. *Can Med Assoc J* 1971;104: 571-5.
- 28) Markham CH. The treatment of myoclonic seizures of infancy and childhood with LA-1. *Pediatrics* 1964;34:511-8.
- 29) Snyder CH. Myoclonic epilepsy in children: short-term comparative study of two benzodiazepine derivatives in treatment. *South Med J* 1968;61:17-20.

### **AUTRE**

- 30) Monographie de Mogadon® (comprimés de nitrazépan). Valeant Canada limitée/Limited, Montréal, Québec (date de révision : 29 juin 2009).

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOUMMATEURS

#### **APO-NITRAZEPAM**

Comprimés de nitrazépam, BP, 5 mg, 10 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d' APO-NITRAZEPAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire attentivement cette information avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez ce document jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre tous vos comprimés puisqu'il se pourrait que vous ayez besoin de le lire de nouveau. Toutefois, il ne remplace pas une discussion avec votre médecin à propos des bienfaits et des risques d' APO-NITRAZEPAM. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d' APO-NITRAZEPAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Pourquoi APO-NITRAZEPAM est-il utilisé?

APO-NITRAZEPAM vise à vous aider à dormir en cas d'insomnie passagère et de courte durée. Les symptômes de l'insomnie comprennent la difficulté à s'endormir, les réveils nocturnes fréquents ou l'éveil matinal précoce. Le traitement par APO-NITRAZEPAM ne devrait généralement pas dépasser 7 à 10 jours et doit être réservé aux cas où le trouble du sommeil entraîne une perturbation du fonctionnement diurne (le jour). APO-NITRAZEPAM ne traite pas la cause sous-jacente de votre insomnie.

- APO-NITRAZEPAM est également utile pour la prise en charge des crises myocloniques.

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de commencer à prendre APO-NITRAZEPAM. APO-NITRAZEPAM pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

##### Comment APO-NITRAZEPAM agit-il?

APO-NITRAZEPAM compte parmi les somnifères de la classe des benzodiazépines qui ont généralement des propriétés en commun, notamment un effet calmant.

Si votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments, vous devez prendre en considération les avantages et les risques qu'il comporte. Les principaux risques et limites dont vous devez tenir compte comprennent les suivants :

- plus vous utilisez le médicament longtemps, plus il risque de perdre son efficacité;

- vous pouvez devenir dépendant du médicament;
- le médicament peut altérer votre vigilance mentale ou votre mémoire, surtout si vous ne le prenez pas comme il vous a été prescrit (voir « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) »).

##### Contre-indications :

Ne prenez pas APO-NITRAZEPAM (nitrazépam) dans les cas suivants :

- Vous avez une allergie connue au nitrazépam ou à d'autres benzodiazépines, ou à tout ingrédient d' APO-NITRAZEPAM (voir « **Ingrédients non médicinaux** »).
- Vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, incluant l'apnée du sommeil.
- Vous êtes atteint de myasthénie grave, une maladie chronique caractérisée par une faiblesse des muscles squelettiques.
- Vous avez une maladie grave du foie.

APO-NITRAZEPAM ne doit pas être utilisé contre l'insomnie chez les enfants de moins de 18 ans.

##### Ingrédient médicinal :

L'ingrédient médicinal d' APO-NITRAZEPAM est le nitrazépam.

##### Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés d' APO-NITRAZEPAM contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium.

##### Formes pharmaceutiques :

APO-NITRAZEPAM est offert en comprimés aux concentrations de 5 mg et de 10 mg, pour administration orale.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

**Toxicomanie, abus et mésusage : Même si vous prenez APO-NITRAZEPAM exactement comme il vous a été prescrit, vous courez un risque d'abus, de mésusage, de toxicomanie, de dépendance physique et de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout si vous prenez APO-NITRAZEPAM avec :**

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

**Votre médecin doit faire ce qui suit :**

- Il doit vous informer des risques associés au traitement par APO-NITRAZEPAM ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non médicamenteux).
- Il doit évaluer votre risque de présenter ces comportements avant de vous prescrire APO-NITRAZEPAM.
- Il doit vous surveiller pendant que vous prenez APO-NITRAZEPAM pour déceler les signes et les symptômes de mésusage ou d'abus. Si vous ressentez un désir impérieux de prendre APO-NITRAZEPAM, ou si vous ne l'utilisez pas comme on vous l'a prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez APO-NITRAZEPAM en lieu sûr pour éviter le vol et le mésusage.

**Sevrage :** Si vous arrêtez subitement de prendre APO-NITRAZEPAM, si vous diminuez votre dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage graves ou mettant la vie en danger (voir la section Sevrage ci-dessous).

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre APO-NITRAZEPAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament.

**Utilisation concomitante de APO-NITRAZEPAM et d'opioïdes :** La prise de APO-NITRAZEPAM avec des opioïdes peut causer les effets suivants :

- Somnolence grave
- Diminution de la vigilance
- Problèmes respiratoires
- Coma
- Décès

#### **Sevrage :**

- Si vous arrêtez subitement de prendre votre traitement, si vous diminuez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage dont l'intensité peut varier de légère à grave ou qui peuvent mettre la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent durer des mois après l'arrêt de APO-NITRAZEPAM. Vous pourriez, par exemple, présenter une aggravation de l'insomnie (insomnie de rebond) ou une augmentation de l'anxiété le jour

(anxiété de rebond) durant un jour ou deux après avoir cessé de prendre APO-NITRAZEPAM.

- Votre risque de présenter des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez APO-NITRAZEPAM pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, les symptômes peuvent aussi se manifester si vous prenez APO-NITRAZEPAM comme on vous l'a prescrit pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.
- Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou s'il s'agit d'une rechute (réapparition de l'affection).
- Avisez **immédiatement** votre médecin si vous présentez tout symptôme de sevrage après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

Les symptômes graves de sevrage comprennent les suivants :

- Sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre (catatonie)
- Confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive (*delirium tremens*)
- Sentiment de dépression
- Sentiment de déconnexion de la réalité (dissociation)
- Perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations)
- Pensées et comportement hyperactifs (manie)
- Croyance en des choses qui ne sont pas réelles (psychose)
- Convulsions (crises convulsives), y compris certaines qui ne s'arrêtent pas
- Pensées ou gestes suicidaires

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, voir le tableau **Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre** (ci-dessous).

- Pour réduire votre risque de présenter des symptômes de sevrage :
  - communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre APO-NITRAZEPAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament;
  - suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité;
  - avisez **immédiatement** votre médecin si vous présentez des symptômes inhabituels après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

**Utilisation concomitante d' APO-NITRAZEPAM et**

**d'opioïdes :** La prise d' APO-NITRAZEPAM avec des opioïdes peut causer une somnolence grave et des problèmes respiratoires.

- Avisez votre médecin si :
  - vous prenez des opioïdes;
  - on vous a prescrit un opioïde après que vous ayez commencé à prendre APO-NITRAZEPAM.
- Vous NE devez PAS conduire un véhicule, ni faire fonctionner de la machinerie lourde, ni effectuer des tâches qui requièrent une certaine vigilance avant de savoir quel effet a sur vous la prise d'un opioïde et d' APO-NITRAZEPAM.

**Chutes et fractures :** Les benzodiazépines comme APO-NITRAZEPAM peuvent provoquer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Vous avez donc un plus grand risque de chute pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute, si :

- vous prenez d'autres sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes une personne âgée;
- vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou une fragilité.

**Comportements somnambulliques complexes :**

On a rapporté des cas où des gens se levaient, partiellement endormis (somnambulisme), après avoir pris APO-NITRAZEPAM, et accomplissaient des activités sans le savoir et sans s'en souvenir le lendemain matin. Ces comportements inhabituels sont plus susceptibles de survenir si APO-NITRAZEPAM est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments pouvant causer une sédation, comme les antidépresseurs et les anxiolytiques. Les activités que vous pourriez accomplir dans ce contexte pourraient présenter des risques pour vous et votre entourage. Les activités signalées comprenaient les suivantes : conduire un véhicule (« conduite somnambulique »), quitter la maison, préparer un repas, manger, faire des appels téléphoniques, etc.

**Important :**

1. Ne prenez jamais plus de APO-NITRAZEPAM que la dose prescrite.
2. Ne prenez pas APO-NITRAZEPAM si vous buvez de l'alcool.
3. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre APO-NITRAZEPAM avec vos autres médicaments.
4. Surveillez toute manifestation de l'un des comportements inhabituels décrits ci-dessus et demandez à votre entourage d'y être attentif. En cas de comportement anormal, *quel qu'il soit*, ou de toute

activité dont vous ne vous souvenez pas, appelez immédiatement votre médecin.

**Vigilance mentale :**

APO-NITRAZEPAM peut nuire à votre vigilance. **NE CONDUISEZ PAS UN VÉHICULE** et ne faites pas fonctionner de machines potentiellement dangereuses avant de connaître l'effet qu'exercera ce médicament sur vous.

**Troubles de la mémoire :**

Tous les somnifères de la classe des benzodiazépines peuvent causer un type particulier de perte de mémoire (amnésie). Il est possible que vous n'avez pas de souvenir d'événements qui se sont produits pendant une période de temps, habituellement plusieurs heures après avoir pris le médicament. Habituellement, cette absence de mémoire ne cause pas de problème, car la personne qui prend le somnifère prévoit dormir durant cette période de temps critique. Par contre, elle peut vous causer des problèmes si vous prenez le médicament pour provoquer le sommeil pendant que vous voyagez, par exemple pendant un vol, car vous pouvez vous réveiller avant que l'effet du médicament ne se soit dissipé.

C'est ce qu'on appelle l'« amnésie du voyageur ». **NE PRENEZ PAS APO-NITRAZEPAM** si vous ne disposez pas d'une nuit complète de sommeil avant de devoir être à nouveau actif et fonctionnel (p. ex. un vol de nuit de moins de 8 heures). Des trous de mémoire peuvent survenir dans ces situations. Votre organisme a besoin de temps pour éliminer le médicament de votre système.

**Dépendance/abus :**

Tous les somnifères de la classe des benzodiazépines peuvent créer un état de dépendance (toxicomanie), particulièrement si on les prend régulièrement pendant plus de quelques semaines ou si les doses sont élevées. Certaines personnes éprouvent le besoin de continuer de prendre ces médicaments, à la dose prescrite ou à une dose plus élevée, non seulement pour maintenir l'effet thérapeutique, mais aussi pour éviter les symptômes de sevrage ou pour obtenir des effets non thérapeutiques.

Les personnes qui présentent ou ont déjà présenté une dépendance à l'alcool ou à d'autres médicaments et drogues sont à risque accru de dépendance aux médicaments de cette classe; cependant, **PERSONNE N'EST À L'ABRI DE CE RISQUE**. Il est important d'y penser avant de décider de prendre ces médicaments pendant plus de quelques semaines.

**Changements mentaux et comportementaux :**

Diverses modifications anormales de la pensée et du comportement peuvent se manifester lorsque vous utilisez des somnifères de la classe des benzodiazépines, notamment de l'agressivité et une extraversion inhabituelles. Autres anomalies plus inhabituelles et extrêmes, quoique plus rares : confusion, comportement étrange, agitation, illusions, hallucinations, impression de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie et aggravation de la dépression, incluant des pensées suicidaires.

Il est souvent difficile de dire si ces symptômes proviennent du médicament ou d'une maladie présente avant que le médicament soit utilisé, ou encore s'ils sont totalement spontanés. En cas d'apparition de pensées ou de comportements inhabituels et perturbants durant votre traitement par APO-NITRAZEPAM, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Hypersalivation :**

De rares cas de sécrétion excessive de salive et de liquides dans les poumons, pouvant provoquer des infections pulmonaires, peuvent survenir chez les nourrissons, les jeunes enfants et les patients âgés confinés au lit.

**Aggravation des effets secondaires :**

NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL PENDANT QUE VOUS PRENEZ APO-NITRAZEPAM. Certains médicaments peuvent également aggraver les effets secondaires que certains patients présentent avec MOGADON (voir « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »).

**Effets sur la grossesse :**

Certains somnifères de la classe des benzodiazépines ont été associés à des malformations congénitales, notamment lorsqu'ils ont été utilisés durant la grossesse. On a également constaté que s'ils sont pris au cours des dernières semaines de la grossesse, ils peuvent avoir des effets sédatifs sur le nouveau-né et entraîner des symptômes de sevrage après la naissance. NE PRENEZ APO-NITRAZEPAM à aucun moment durant la grossesse.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-NITRAZEPAM si :**

- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou de troubles respiratoires;
- vous souffrez d'un trouble du foie ou des reins;
- vous avez des antécédents de dépression, avez déjà eu des idées suicidaires ou fait des tentatives de suicide;
- vous avez eu des réactions inattendues à l'alcool ou à des sédatifs dans le passé (p. ex. irritabilité, agressivité, hallucinations);
- vous avez déjà eu un problème concernant :

- l'utilisation de substances, y compris les médicaments prescrits ou les drogues illicites; ou
- la consommation d'alcool;
- vous avez déjà eu des crises convulsives ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps avec ou sans perte de conscience);
- vous prévoyez de devenir enceinte ou l'êtes déjà, ou vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament;
- vous allaitez;
- vous consommez de l'alcool;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sans prescription;
- vous avez une intolérance au lactose.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Interactions médicamenteuses graves**

**La prise d' APO-NITRAZEPAM en association avec des opioïdes peut entraîner les effets suivants :**

- **Somnolence grave**
- **Difficulté à respirer**
- **Coma**
- **Décès**

Le nitrazépam peut entraîner des effets secondaires plus prononcés lorsqu'il est administré en concomitance avec de l'alcool, d'autres tranquillisants ou somnifères, des antihistaminiques sédatifs, des analgésiques narcotiques (opioïdes) (voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes**), des anticonvulsivants, des antipsychotiques (neuroleptiques), des anesthésiques, ou des antidépresseurs ou psychotropes qui eux-mêmes peuvent vous rendre somnolent.

Les composés inhibant certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) pourraient amplifier l'activité des benzodiazépines et des médicaments du même type. La cimétidine et l'érythromycine en sont des exemples.

Ne prenez pas APO-NITRAZEPAM si vous buvez de l'alcool. N'UTILISEZ PAS APO-NITRAZEPAM avec d'autres médicaments sans en parler d'abord avec votre médecin.

**BON USAGE DU MÉDICAMENT**

Les somnifères de la classe des benzodiazépines sont des médicaments efficaces qui n'entraînent généralement pas de problèmes graves lorsqu'ils

sont utilisés pour le traitement à court terme de l'insomnie. Il est possible que l'insomnie ne dure que très peu de temps et réponde à un traitement de courte durée. Les risques et les bienfaits d'un traitement prolongé devraient être discutés avec votre médecin.

**Posologie habituelle contre l'insomnie :**

- APO-NITRAZEPAM est un médicament délivré sur ordonnance qui vise à vous aider à dormir. Suivez les conseils de votre médecin sur la façon de prendre APO-NITRAZEPAM, le moment où vous devez le prendre et la durée du traitement.
- Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous dira quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité, pour éviter de présenter des symptômes de sevrage.

Adultes : La posologie habituelle chez l'adulte est de 5 ou 10 mg avant le coucher.

Patients âgés ou affaiblis : On recommande de commencer le traitement chez ces patients avec une dose de 2,5 mg afin de connaître leur réaction au produit. Les doses supérieures à 5 mg ne sont généralement pas recommandées chez les personnes âgées.

NE PRENEZ PAS APO-NITRAZEPAM si on ne vous a pas prescrit ce médicament.

NE PRENEZ PAS APO-NITRAZEPAM pendant plus de 7 à 10 jours sans d'abord consulter votre médecin. Si vous avez encore de la difficulté à dormir après avoir fini vos comprimés, communiquez à nouveau avec votre médecin.

La plus faible dose efficace doit être utilisée.  
N' AUGMENTEZ PAS LA DOSE QUI VOUS A ÉTÉ PRESCRITE.

Ne prenez pas APO-NITRAZEPAM si vous buvez de l'alcool.

Ne prenez pas APO-NITRAZEPAM si vous ne disposez pas d'une nuit complète de sommeil avant de devoir à nouveau être actif et fonctionnel.

Ne conduisez pas un véhicule et ne faites pas fonctionner de machines potentiellement dangereuses avant de connaître l'effet qu'exercera APO-NITRAZEPAM sur vous le lendemain.

APO-NITRAZEPAM ne doit pas être utilisé contre l'insomnie chez les enfants de moins de 18 ans.

**Surdose :**

Les principales manifestations de la surdose sont la somnolence, la confusion, une diminution des réflexes, une augmentation de la sédation et le coma. Des effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle sont observés avec des surdoses importantes. Lorsque les effets de la surdose commencent à disparaître, le patient manifeste habituellement de la nervosité et une surexcitation.

Communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou un pharmacien si vous soupçonnez une surdose d' APO-NITRAZEPAM ou si quelqu'un a pris votre médicament par accident. Si vous n'êtes pas en mesure de les joindre, rendez-vous à l'urgence d'un hôpital, même si vous ne ressentez aucun malaise. Montrez au médecin votre bouteille de comprimés.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d' APO-NITRAZEPAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre vos comprimés APO-NITRAZEPAM, ne doublez pas la dose pour rattraper la dose oubliée. Prenez la prochaine dose au moment prévu.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Effets secondaires fréquents :

Les somnifères de la classe des benzodiazépines peuvent entraîner de la somnolence, des étourdissements, une sensation de « tête légère » et des troubles de coordination. Les patients doivent être prudents lorsqu'ils veulent entreprendre des activités dangereuses qui demandent une vigilance mentale complète (p. ex. faire fonctionner de la machinerie ou conduire un véhicule motorisé).

NE buvez PAS d'alcool pendant que vous prenez APO-NITRAZEPAM. N'UTILISEZ PAS APO-NITRAZEPAM avec d'autres médicaments sans en parler d'abord avec votre médecin.

Le degré de somnolence que vous pourriez éprouver le lendemain de la prise de l'un de ces somnifères dépend de la réponse particulière de votre organisme au médicament et de la rapidité avec laquelle il l'élimine. Plus la dose est élevée, plus vous risquez d'éprouver, le lendemain, des symptômes tels que de la somnolence. Il est donc important que vous utilisiez la plus petite dose possible qui vous aide à

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

dormir la nuit. Les benzodiazépines, qui s'éliminent rapidement, ont tendance à causer moins de somnolence le lendemain, mais peuvent entraîner des problèmes de sevrage le jour qui suit la prise du médicament.

Les patients âgés sont particulièrement susceptibles de présenter des effets secondaires.

Chutes et fractures : Une somnolence excessive chez les patients âgés pourrait entraîner des chutes et des fractures.

De rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés.

Les symptômes peuvent comprendre une enflure de la langue ou de la gorge, des difficultés respiratoires, des nausées et des vomissements. Obtenez de l'aide médicale d'urgence si de tels symptômes apparaissent après avoir pris APO-NITRAZEPAM.

Effets indésirables liés au sevrage : Voir « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tolérance/symptômes de sevrage ».

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
		Cas graves	Tous les cas	
Rare	Réactions inattendues telles que : agitation, hyperactivité, excitation, hallucinations, aggravation de l'insomnie, augmentation de la spasticité musculaire, agressivité, irritabilité, accès de colère, psychoses et comportement violent		✓	
	Réactions allergiques graves (enflure de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, nausées et vomissements)			✓

	Humeur dépressive, pensées de mort ou de suicide		✓	
Très rare	Somnambulisme – se lever la nuit et faire des activités sans être entièrement réveillé et n'en garder aucun souvenir le lendemain		✓	
Fréquence inconnue	<b>Surdose :</b> somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et tension artérielle basse.			✓
	<b>Dépression respiratoire :</b> respiration lente, superficielle ou faible.			✓
	<b>Sevrage :</b> <b>Les symptômes graves comprennent les suivants :</b> <b>Catatonie :</b> sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre. <b>Delirium tremens :</b> confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive. <b>Sentiment de dépression</b> <b>Dissociation :</b> sentiment de déconnexion de la réalité.		✓	

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

	<p><b>Hallucinations</b> : perceptions visuelles ou auditives imaginaires.</p> <p><b>Manie</b> : pensées et comportement hyperactifs.</p> <p><b>Psychose</b> : croyance en des choses qui ne sont pas réelles.</p> <p><b>Convulsions</b> (crises convulsives, dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables</p> <p><b>Pensées ou gestes suicidaires</b></p> <p><b>Les autres symptômes comprennent les suivants</b> : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; malaise ou agitation; anxiété grave ou crises de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou au contact physique; tremblements; vomissements; difficulté à dormir; irritabilité; douleur ou raideur musculaires; sensation de brûlure ou de picotement dans les mains, les bras, les jambes</p>			
--	--	--	--	--

	ou les pieds; transpiration.			
--	------------------------------	--	--	--

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de APO-NITRAZEPAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

**Si vous voulez obtenir de plus amples renseignements sur APO-NITRAZEPAM :**

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés aux consommateurs. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Dernière révision : 24 mars 2022