

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **RESTORIL^{MD}**
Capsules de témazépam USP

Capsules à 15 mg et à 30 mg

Hypnotique

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7

DATE DE PRÉPARATION :
10 avril 2021

N° de contrôle : 248569

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RESTORIL^{MD}

Capsules de témazépam USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Hypnotique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Généralités

RESTORIL (témazépam) est une benzodiazépine ayant des propriétés hypnotiques.

Les benzodiazépines agissent comme des dépresseurs du système nerveux central (SNC). On croit que les benzodiazépines augmentent ou stimulent les effets de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur.

Les benzodiazépines exercent une activité agoniste aux sites récepteurs des benzodiazépines. Le complexe ionophore benzodiazépine-récepteur GABA-chlorure a pour principale fonction d'ouvrir le canal chlorure. On croit que les benzodiazépines produisent leurs effets pharmacologiques en facilitant la transmission médiée par le GABA dans le SNC, ce qui augmente vraisemblablement la fréquence de l'ouverture du canal chlorure.

Au cours d'études menées en laboratoire du sommeil, on a comparé l'effet du témazépam aux doses de 15 mg et de 30 mg à celui d'un placebo, pendant une période de 2 semaines. On a observé une amélioration linéaire de la relation dose-effet quant à la durée totale du sommeil et au délai d'endormissement, marquée par des différences significatives par rapport au placebo en ce qui concerne la durée totale du sommeil aux deux teneurs, et en ce qui a trait au délai d'endormissement à la teneur la plus élevée. La durée du sommeil

paradoxal est demeurée essentiellement inchangée et celle du sommeil à ondes lentes a diminué.

Insomnie de rebond – Un syndrome transitoire, appelé « insomnie de rebond », où les symptômes ayant conduit au traitement par une benzodiazépine réapparaissent sous une forme plus aiguë, peut se manifester à l'arrêt du traitement hypnotique. Lors des études menées en laboratoire du sommeil, on n'a constaté aucun effet mesurable sur la vigilance ni sur l'activité fonctionnelle le jour, que ce soit à l'arrêt du traitement par RESTORIL ou durant la période de sevrage, même si on a observé une modification transitoire de certains paramètres du sommeil après le retrait des doses les plus élevées.

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 plus fréquents dans le troisième tiers de la nuit et 2) installation d'une anxiété accrue le jour (voir MISES EN GARDE).

Pharmacocinétique

Le témazépam administré par voie orale est bien absorbé chez l'être humain. Une étude sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) d'une dose unique et de doses multiples de médicament marqué au ^3H a révélé que RESTORIL possède un faible métabolisme de premier passage (8 %). Aucun métabolite actif ne s'est formé, et le seul métabolite important présent dans le sang était l'o-conjugué. L'administration par voie orale de 15 à 45 mg de témazépam chez l'être humain a donné lieu à l'absorption rapide du médicament; les concentrations sanguines étaient importantes après 30 minutes et les pics plasmatiques ont été atteints en 2 à 3 heures. Les concentrations sanguines de médicament ont diminué de façon biphasique; la demi-vie initiale était courte, allant de 0,4 à 0,6 heure, tandis que la demi-vie terminale variait de 3,5 à 18 heures (moyenne de 9 heures). Il y a eu formation du métabolite inactif o-conjugué, dont la demi-vie de distribution était de 10 heures, et la demi-vie d'élimination, d'environ 2 heures. C'est donc l'o-conjugaison qui réduit la vitesse de la biodisposition. Au cours d'une étude comportant l'administration de doses multiples, l'état d'équilibre était pratiquement atteint après la deuxième dose quotidienne, et on n'a constaté aucune accumulation après 5 doses quotidiennes consécutives de 30 mg de témazépam. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, 2,5 heures suivant l'administration, s'élevaient à 382 ± 192 ng/ml.

Environ 96 % du médicament sous forme inchangée se lie aux protéines plasmatiques.

Vingt-quatre heures après une dose orale unique de témazépam, environ 80 à 90 % du médicament a été récupéré dans l'urine, principalement sous forme de métabolite o-conjugué. Au cours des études utilisant des doses uniques ou multiples, on a retrouvé au total environ 95 % de la substance dans les fèces et dans l'urine; un taux de seulement 3 à 13 % de la radioactivité était détectable dans les fèces. Moins de 1 % de la dose était excrétée sous forme inchangée ou de N-déméthyltémazépam. Une relation proportionnelle à la dose a été établie relativement à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour ce qui est des doses supérieures à la plage posologique de 15 à 30 mg.

À la dose de 30 mg une fois par jour pendant 8 semaines, on n'a constaté aucun signe d'induction enzymatique chez l'être humain.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les troubles du sommeil peuvent être la manifestation d'une affection physique ou psychiatrique. Par conséquent, on doit évaluer soigneusement l'état du patient avant de décider d'instaurer un traitement symptomatique de l'insomnie.

RESTORIL (témazépam) est indiqué pour le soulagement des symptômes de l'insomnie transitoire et de courte durée caractérisée par une difficulté d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents ou des réveils précoces le matin.

La durée du traitement par RESTORIL ne devrait généralement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs; l'utilisation pendant plus de 2 à 3 semaines consécutives exige la réévaluation complète de l'état du patient. Les ordonnances de RESTORIL devraient être rédigées pour une courte période (7 à 10 jours) et la quantité prescrite ne devrait pas représenter une provision de plus d'un mois.

On ne devrait employer des hypnotiques que dans les cas où l'insomnie perturbe les activités quotidiennes.

Gériatrie

L'utilisation à long terme de RESTORIL 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

RESTORIL (témazépam) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament, à l'un de ses composants ou à d'autres benzodiazépines, de même que chez les patients souffrant de myasthénie grave ou d'apnée du sommeil.

RESTORIL est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà manifesté des réactions paradoxales à la suite de la prise d'alcool, de sédatifs ou des deux.

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mésusage

L'utilisation de RESTORIL 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 RESTORIL.
- Surveiller régulièrement tous les patients pour détecter l'apparition de ces comportements ou affections.
- Conserver RESTORIL en lieu sûr afin d'éviter le vol ou son utilisation abusive.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme RESTORIL, 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 de RESTORIL.
- Arrêter le traitement par RESTORIL 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 de RESTORIL 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

On doit faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre des benzodiazépines à un patient ayant des antécédents d'abus de drogue ou d'alcool.

On doit prescrire la plus faible dose efficace possible aux patients âgés. Une sédation excessive et inadaptée chez ces sujets pourrait entraîner la survenue d'accidents, notamment de chutes.

La persistance de l'insomnie après 7 à 10 jours de traitement peut traduire la présence d'une affection psychiatrique ou médicale primaire ou une mauvaise perception de l'état de sommeil.

L'aggravation de l'insomnie ou la survenue de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peuvent être la conséquence d'une affection psychiatrique ou physique méconnue. Ces effets peuvent également être associés à l'utilisation de médicaments qui agissent aux sites récepteurs des benzodiazépines.

Utilisation concomitante d'opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris RESTORIL, 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 importantes**).

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 analgésiques opioïdes.

Si la décision est prise de prescrire RESTORIL 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 de RESTORIL 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 RESTORIL, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de surveiller 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 de RESTORIL 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.

Grossesse

L'emploi de RESTORIL (témazépam) durant la grossesse n'est pas recommandé.

Les benzodiazépines peuvent causer des lésions fœtales lorsqu'elles sont administrées au cours de la grossesse. Plusieurs études ont laissé entendre que la prise de benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse augmente le risque de malformations congénitales. Au cours des dernières semaines de la grossesse, la prise de doses thérapeutiques d'un hypnotique de la classe des benzodiazépines a entraîné une dépression néonatale du SNC en raison d'une distribution transplacentaire.

Si on administre le médicament à une femme en âge de procréer, il faut l'informer du risque potentiel pour le fœtus et lui recommander de consulter son médecin en ce qui concerne l'arrêt du traitement si elle compte devenir enceinte ou soupçonne de l'être.

Troubles de la mémoire

On a signalé une amnésie antérograde de gravité variable suivant la prise de doses thérapeutiques de benzodiazépines. Cet effet se produit rarement avec RESTORIL. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, et les sujets âgés peuvent y être particulièrement exposés. Des cas d'amnésie globale transitoire et d'« amnésie du voyageur » ont également été associés aux benzodiazépines. L'amnésie du voyageur a été observée chez des sujets ayant pris le médicament, souvent au milieu de la nuit, pour

provoquer le sommeil pendant des déplacements.

L'amnésie globale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne sont pas nécessairement liées à la dose. On doit informer les patients de ne pas prendre RESTORIL 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.

Troubles de la pensée et troubles psychotiques – On a signalé la survenue de troubles de la pensée et de troubles psychotiques lors de l'utilisation de benzodiazépines, y compris RESTORIL, quoique rarement. Certaines de ces modifications peuvent être caractérisées par une diminution de l'inhibition se traduisant par de l'agressivité ou une extraversion qui paraissent excessives, semblables à celles que l'on observe avec l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC (p. ex., sédatifs, hypnotiques). On doit donc user de prudence, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de comportement violent et de réactions inhabituelles aux sédatifs, y compris l'alcool et les benzodiazépines. Parmi les troubles psychotiques signalés 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.

On peut rarement déterminer avec certitude si l'un des comportements énumérés ci-dessus est lié au médicament, s'il est d'origine spontanée ou s'il découle d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'émergence de tout nouveau signe ou symptôme comportemental inquiétant nécessite une évaluation minutieuse et immédiate.

Confusion

Les benzodiazépines affectent les fonctions mentales, notamment la concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus élevé chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une déficience cérébrale.

Anxiété, hyperactivité

On a observé une augmentation de l'anxiété ou une hyperactivité le jour au cours du traitement par RESTORIL. Ces manifestations peuvent être imputables à l'effet de sevrage entre deux doses, en raison de la courte demi-vie d'élimination du médicament.

Dépression

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre RESTORIL à des patients présentant des signes ou des symptômes de dépression, ceux-ci pouvant être exacerbés par les hypnotiques. Le risque d'emploi à des fins autodestructives (p. ex., surdosage intentionnel) étant élevé chez les patients dépressifs, on doit faire en sorte qu'ils ne disposent que de la plus petite quantité possible de médicaments à la fois.

Chutes et fractures

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépines. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

Potentialisation des effets de certains médicaments

RESTORIL peut potentialiser les effets d'autres dépresseurs du SNC, tels que l'alcool, les barbituriques, les hypnotiques non barbituriques, les antihistaminiques, les narcotiques, les antipsychotiques, les antidépresseurs et les anticonvulsivants. Par conséquent, on ne devrait pas employer simultanément différentes benzodiazépines et on doit faire preuve de prudence lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont administrés en association avec RESTORIL. On doit mettre les patients en garde contre l'utilisation simultanée d'autres dépresseurs du SNC et la prise d'alcool en raison des risques de potentialisation de leurs effets respectifs.

Troubles complexes du comportement liés au sommeil

Des troubles complexes du comportement liés au sommeil, 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 RESTORIL. D'autres comportements possiblement dangereux ont été signalés chez des patients qui se sont levés après avoir pris un sédatif-hypnotique, par exemple préparer un repas, manger, faire des appels téléphoniques, quitter la maison, etc., sans être complètement réveillés. Comme dans le cas de la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme, les patients ne se rappellent généralement pas ces événements. La consommation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC, associée à la prise de RESTORIL, semble accroître le risque de tels comportements, au même titre que l'utilisation de RESTORIL à des doses excédant la dose maximale recommandée. RESTORIL ne doit pas être pris avec de l'alcool. Il faut faire preuve de prudence lorsque RESTORIL est administré en association avec d'autres déprimeurs du SNC. En raison du risque pour le patient et la collectivité, on recommande fortement l'arrêt du traitement par RESTORIL chez les patients qui signalent l'un de ces troubles complexes de comportement liés au sommeil.

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves

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-hypnotiques, incluant RESTORIL. Certains patients ont manifesté d'autres symptômes tels que dyspnée, enflure de la gorge ou nausées et vomissements qui laissent supposer l'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. Les patients qui manifestent un œdème de Quincke suivant le traitement par RESTORIL ne doivent pas envisager une reprise du traitement avec ce médicament.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses importantes

L'utilisation concomitante de RESTORIL 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 l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes**)

RESTORIL (témazépan) peut provoquer des effets déprimeurs additifs sur le SNC lorsqu'on l'administre en concomitance avec de l'alcool, des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsivants ou des psychotropes susceptibles d'entraîner une dépression du SNC.

Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent augmenter l'activité des benzodiazépines.

Dépendance/tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme RESTORIL, 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 long terme. Une dépendance peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme (jours ou semaines) aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles mentaux ou de trouble lié à l'utilisation de substances (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques du traitement par RESTORIL, en envisageant d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire RESTORIL, 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, RESTORIL 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.

- RESTORIL 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 opioïdes. 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.

Abus de médicaments, dépendance et sevrage

Des symptômes de sevrage, semblables à ceux que l'on observe avec les barbituriques et l'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, sueurs, dysphorie, troubles de la perception et insomnie) se sont manifestés suivant l'arrêt brusque des benzodiazépines, y compris RESTORIL.

Les symptômes les plus graves sont généralement associés à des doses élevées et à un emploi prolongé, bien que des patients recevant des doses thérapeutiques pendant seulement une ou deux semaines puissent également présenter des symptômes de sevrage, notamment de l'anxiété durant le jour, dans l'intervalle qui sépare les doses prises le soir. Par conséquent, on doit éviter l'arrêt brusque du traitement. Il est recommandé de diminuer progressivement la posologie chez tout patient ayant pris pendant plus de quelques semaines une dose supérieure à la plus faible dose possible. La réduction progressive de la dose est particulièrement importante chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

Le risque de dépendance est accru chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie et chez les patients ayant des troubles de la personnalité marqués. L'anxiété éprouvée le jour entre les doses et l'anxiété de rebond peuvent augmenter le risque de dépendance chez les patients traités par RESTORIL.

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

Sevrage

À la suite d'un arrêt brusque du traitement ou d'une réduction rapide de la dose, les benzodiazépines, comme RESTORIL, peuvent entraîner 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 (jours ou semaines) aux doses thérapeutiques recommandées.

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

Les autres symptômes de sevrage comprennent les suivants : crampes abdominales, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, 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 réactionnelle 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 convulsions.
- 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 dose 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)

Populations particulières

Patients souffrant d'affections particulières

Le témazépam est o-conjugué dans le foie et principalement excrété par les reins. Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on prescrit RESTORIL aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale, de même qu'aux patients atteints d'une insuffisance pulmonaire grave, puisqu'une dépression respiratoire a été signalée chez des patients présentant des troubles respiratoires.

Il faut redoubler de prudence chez les patients souffrant de dépression grave ou montrant des signes de dépression latente. On doit reconnaître que le risque de suicide existe et que des mesures de protection pourraient être nécessaires.

Tâches exigeant une grande vigilance mentale

En raison de l'effet dépressif de RESTORIL 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. Pour la même raison, on doit mettre en garde les patients contre la prise concomitante de RESTORIL et d'alcool ou d'un dépressif du SNC.

Allaitement

On ne sait pas si RESTORIL est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, les mères qui allaitent ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse

Voir la section MISES EN GARDE en ce qui concerne les effets tératogènes. Effets non tératogènes : Un enfant né d'une mère prenant des benzodiazépines est susceptible d'éprouver des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. Par ailleurs, on a signalé un cas de flaccidité néonatale chez un nourrisson né d'une mère ayant reçu des

benzodiazépines.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de RESTORIL chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie

L'utilisation à long terme d'APO-CLOBAZAM 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.

Gériatrie et patients affaiblis

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux effets indésirables liés à la dose, tels que la somnolence, les étourdissements ou le manque de coordination. Une sédation excessive et inadaptée peut entraîner des accidents, notamment des chutes. Par conséquent, on doit administrer la plus faible dose possible à ces patients.

Les patients affaiblis ou qui souffrent d'un syndrome cérébral organique sont susceptibles de présenter une dépression du SNC, malgré la prise de faibles doses de benzodiazépines, et peuvent éprouver des réactions paradoxales à ces médicaments. Par conséquent, on doit administrer à ces patients la plus faible dose possible de RESTORIL et l'ajuster au besoin en surveillant étroitement la réponse du patient.

RESTORIL étant éliminé par o-conjugaison, il ne s'accumule pratiquement pas.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'essais contrôlés, dans le cadre desquels 1 076 patients ont reçu RESTORIL au coucher, les réactions indésirables suivantes se sont manifestées chez au moins 1 % des sujets.

	Incidence (%), RESTORIL (n = 1 076)	Incidence (%), placebo (n = 783)
Somnolence	9,1	5,6
Céphalées	8,5	9,1
Fatigue	4,8	4,7
Nervosité	4,6	8,2
Léthargie	4,5	3,4
Étourdissements	4,5	3,3
Nausées	3,1	3,8
Xylostomiase	2,5	1,1
Anxiété	2,0	1,5
Dépression	1,7	1,8
Sécheresse de la bouche	1,7	2,2
Diarrhée	1,7	1,1
Gêne abdominale	1,5	1,9
Euphorie	1,5	0,4
Faiblesse	1,4	0,9
Confusion	1,3	0,5
Vision trouble	1,3	1,3
Cauchemars	1,2	1,7
Vertiges	1,2	0,8

Les réactions indésirables suivantes, dont l'incidence variait entre 0,5 et 0,9 %, ont été signalées :

Système nerveux central : anorexie, ataxie, perte d'équilibre, tremblements, augmentation des rêves.

Appareil cardiovasculaire : dyspnée, palpitations.

Appareil digestif : vomissements.

Système musculosquelettique : douleurs dorsales.

Autres réactions : hyperhidrose, sensation de brûlure aux yeux.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées à une incidence de moins de 0,5 % : amnésie, hallucinations, nystagmus horizontal et réactions paradoxales comprenant l'hyperactivité, la surexcitation et l'agitation.

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 benzodiazépines. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et 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, comme APO-CLOBAZAM. 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**).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On peut s'attendre à ce que les manifestations de l'intoxication aiguë par RESTORIL (témazépam), comme dans le cas des autres benzodiazépines, consistent en une aggravation des effets du médicament sur le SNC et comprennent de la somnolence, de la confusion et un coma avec diminution ou disparition des réflexes. Dans le cas de l'ingestion de doses très élevées, on observe une dépression respiratoire, de l'hypotension et, finalement, un coma. Si le patient est conscient, on doit provoquer le vomissement, mécaniquement ou à l'aide d'émétiques (p. ex., de 20 à 30 ml de sirop d'ipéca). Un lavage gastrique doit être effectué aussi rapidement que possible à l'aide d'une intubation endotrachéale par sonde à ballonnet si le patient est inconscient, de façon à prévenir l'aspiration et les complications pulmonaires. Le maintien d'une ventilation pulmonaire suffisante est essentiel, et l'administration i.v. de liquides est nécessaire pour stimuler la diurèse. L'administration i.v. de vasopresseurs, tels que le bitartrate de norépinéphrine ou le métaraminol, peut s'avérer nécessaire pour combattre l'hypotension, mais ne doit être pratiquée qu'en cas de nécessité absolue. Les avantages de la dialyse comme traitement d'urgence dans le surdosage par les benzodiazépines n'ont pas été démontrés. En cas d'excitation, il ne faut pas administrer de barbituriques, car on ne doit pas oublier la possibilité que le patient ait ingéré plusieurs substances.

Le flumazénil (ANEXATE), un agoniste des benzodiazépines, est un antidote spécifique administré en cas de surdosage, connu ou soupçonné, par les benzodiazépines. Consulter la monographie de ce produit pour en connaître les directives d'emploi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- RESTORIL doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- RESTORIL peut entraîner des 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 convulsions.
- 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 dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.

- 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 de RESTORIL doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.

On doit administrer la plus faible dose efficace possible de RESTORIL (témazépam). La durée du traitement par RESTORIL ne doit normalement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs.

L'utilisation pendant plus de 2 à 3 semaines consécutives exige la réévaluation complète du patient.

Une dose appropriée d'hypnotique doit produire l'effet recherché, sans entraîner une sédation trop importante ni entraver les activités du lendemain.

Adultes : La dose recommandée de RESTORIL est de 30 mg prise avant le coucher; toutefois, **une dose de 15 mg peut être suffisante chez certains patients.**

Gériatrie et patients affaiblis : La dose initiale ne doit pas dépasser 15 mg pris avant le coucher (voir PRÉCAUTIONS).

RESTORIL ne doit être utilisé qu'à court terme. Par conséquent, on ne doit pas en prescrire une quantité supérieure à celle qui est nécessaire pour la période de traitement visée. En outre, on ne doit pas renouveler l'ordonnance sans réévaluation des besoins du patient.

RESTORIL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

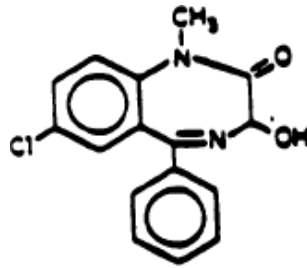
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : témazépam

Nom chimique : 7-Chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₃ClN₂O₂

Poids moléculaire : 300,74

Composition

Chaque capsule à 15 et à 30 mg contient 15 mg et 30 mg de témazépam, respectivement, et les ingrédients inactifs suivants (en ordre alphabétique) : hydroxide d'ammonium, bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer rouge (capsules à 15 mg seulement), propylèneglycol, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40, siméthicone, stéarate de magnésium et talc.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Garder à la température ambiante 15 °C à 25 °C dans un contenant hermétique résistant

à la lumière.

PRÉSENTATION

RESTORIL (témazépam) à 15 mg :

Capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque rose et d'une coiffe opaque marron, qui sont remplies de poudre blanche et qui portent l'inscription « TM 15 » à l'encre blanche.

Offert dans des flacons de 100 capsules.

RESTORIL (témazépam) à 15 mg :

Capsules de gélatine dure composées d'un corps bleu clair opaque et d'une coiffe opaque marron, qui sont remplies de poudre blanche et qui portent l'inscription « TM 30 » à l'encre blanche.

Offert dans des flacons de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE

Chez les animaux, le témazépam a des effets sédatifs et myorelaxants. À des doses plus élevées, il a un certain effet dépresseur cardiovasculaire. Chez des lapins et des chiens non anesthésiés, le témazépam a entraîné de légères baisses, significatives toutefois, de la pression artérielle à des doses de 5 à 20 mg/kg administrées par voie orale.

Le témazépam réduit l'activité spontanée lors de l'administration par voie orale d'une dose de 2,5 à 5 mg/kg chez la souris, de 20 mg/kg chez le rat et de 10 mg/kg chez le chien. Il entraîne l'ataxie chez la souris et le rat à une dose de 10 mg/kg administrée par voie orale et à une dose de 20 mg/kg administrée par voie orale chez le chien. La perte du réflexe de redressement s'est produite chez la souris et le rat à une dose de 40 mg/kg administrée par voie orale; le tonus musculaire a été réduit chez la souris à une dose administrée par voie orale de 10 à 40 mg/kg, et de 20 mg/kg chez le rat et le chien. Le

ptosis, le myosis et l'horripilation se sont produits chez la souris à une dose administrée par voie orale de 2,5 à 5 mg/kg et de 10 à 20 mg/kg chez le rat; chez le chien, la bradycardie est survenue à une dose de 20 à 40 mg/kg et la photophobie à une dose de 80 mg/kg administrée par voie orale.

Le témazépam potentialise l'effet somnifère de l'hexobarbitone, provoque le sommeil chez les capucins à la dose minimum efficace de 3,75 mg/kg administrée par voie orale et bloque le réflexe lingo-mandibulaire chez les chats à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg administrée par voie intraveineuse. Le témazépam inhibe également les convulsions induites par le pentylènetétrazol chez la souris à la dose de 0,23 mg/kg administrée par voie orale.

Pharmacocinétique

Le métabolisme et l'excrétion du témazépam chez les espèces étudiées à des fins de toxicologie (souris, rat et chien) variaient considérablement de ceux du modèle humain, mais les voies de biotransformation chez l'humain ont été observées aussi chez tous les animaux étudiés jusqu'à présent. Chez la souris, les principaux métabolites ont été le N-déméthyltémazépam et ses conjugués. Chez le rat, le témazépam et le composé N-déméthylé étaient présents en proportions égales, principalement sous forme non conjuguée, mais plus de 50 % étaient présents sous forme de métabolites non identifiés. Chez le chien, le témazépam conjugué constituait le principal métabolite, suivi du N-déméthyltémazépam sous forme libre et conjugué, en proportions égales. Chez toutes les espèces étudiées, c'est chez l'homme qu'on a observé les taux sanguins les plus élevés, le plus faible volume de distribution et la proportion la plus élevée d'élimination dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Lors des études de toxicité aiguë, les DL₅₀ du témazépam étaient les suivantes :

TABLEAU 1
TOXICITÉ AIGUË – DL₅₀ (mg/kg) DU TÉMAZÉPAM

ESPÈCE	SEXE	VOIES D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ en mg/kg
Souris	M et F	orale	1 963 (1 813 à 2 126)
Souris	M	orale	980 (860 à 1 117)
Souris	M et F	i.p.	1 050 (967 à 1 140)
Souris	M	i.p.	485 (411 à 572)
Rat	M & F	orale	1 823 (1 639 à 2 027)
Rat	M	orale	2 800 (2 059 à 3 808)
Rat	M et F	i.p.	617 (551 à 690)
Rat	M	i.p.	670 (626 à 717)
Lapin	M et F	orale	≥ 2 400
Chien	M et F	orale	≥ 1 600

On a remarqué une sédation manifeste lors de tous les tests de toxicité aiguë; une ataxie et une locomotion réduite ont également été observées lors de certains tests.

On a mené des études de toxicité subaiguë de 6 à 13 semaines chez des rats (9 à 250 mg/kg/jour par voie orale) et des chiens (80 à 200 mg/kg/jour par voie orale). Chez le rat, on a observé des changements de la fonction hépatique à des doses supérieures à 100 mg/kg/jour.

Lors des études de toxicité subaiguë menées chez les chiens, les symptômes liés au traitement comprenaient la locomotion réduite, la sédation, la distension abdominale et la perte de poids. Une hyperexcitabilité sporadique a été observée chez certains animaux. Des études de toxicité chronique de 6 à 12 mois ont été menées chez des rats (10 à 160 mg/kg/jour par voie orale) et des chiens (5 à 120 mg/kg/jour par voie orale). Chez le rat, la principale constatation a été une augmentation du poids du foie à des doses élevées

et une dyslipidose hépatique minimale aux doses moyennes et élevées. Les chiens ayant reçu des doses plus élevées ont manifesté une faible léthargie.

Deux études de 18 mois ont été menées chez les souris à des doses de 11 à 158 mg/kg/jour. Dans le cadre de l'une des études, on a observé une augmentation de 4 % par rapport aux groupes témoins des adénomes hépatocellulaires chez les souris femelles. Cette incidence est conforme à celle observée dans les groupes témoins pour les espèces étudiées.

Études sur la reproduction et la tératologie

Des rats (25 à 840 mg/kg/jour) et des lapins (5 à 60 mg/kg/jour) ont été utilisés pour évaluer les effets possibles sur la reproduction et la tératologie. Deux études de type segment II menées chez les rats ont démontré l'incidence accrue possible de résorptions **foetales à des doses de 30 à 120 mg/kg**. Lors d'études sur les périodes périnatale et postnatale menées chez les rats à des doses de 60 et de 120 mg/kg/jour, on a observé **une mortalité accrue chez les petits**. Des effets indésirables minimes ont été constatés sur le taux de survie des nouveau-nés. Lors de deux études de type segment II menées chez les lapins, on n'a décelé aucun signe d'effets tératologiques éventuels.

BIBLIOGRAPHIE

I. Préclinique

1. Banziger, R.F.: Anticonvulsant Properties of Chlordiazepoxide, Diazepam and Certain Other 1,4-Benzodiazepines. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 154 : 131-136, 1965.
2. Childress, S.J. and Gluckman, M.I.: 1,4-Benzodiazepines (Review Article). *J. Pharmaceut. Sci.* 53 : 577-590, 1964.
3. Curry, S.H. *et al.*: Behavioral and Pharmacokinetic Studies in the Monkey (*Macaca mulatta*) with Diazepam, Nordiazepam and Related 1,4-Benzodiazepines. *Br. J. Pharmacol.* 61 : 325-330, 1977.
4. de Angelis, L., *et al.*: Comparative Evaluation of the Central Nervous System Activity of Diazepam and its Metabolites (Demethyl-Diazepam, Methyl-Oxazepam and Oxazepam). *Pharmacol. Res. Commun.* 6 : 61-75, 1974.
5. Mille, T., *et al.*: A New Benzodiazepine: Electroencephalographic Studies of its Anticonvulsant Activity in Non-Anesthetized, Non-Curarized Rabbits. *Arzneim. Forsch.* 19 : 730-735, 1969.
6. Ruelius, H.W., *et al.*: Metabolism of Diazepam in Dogs: Transformation to Oxazepam. *Arch. Biochem. Biophys.* 111 : 376-380, 1965.

II. Clinique

1. Bixler, E.O., *et al*: Effectiveness of Temazepam with Short, Intermediate, and Long-Term Use: Sleep Laboratory Evaluation. *J. Clin. Pharmacol.* 18 : 110-118, 1978.
2. Clarke, C.H., and Nicholson, A.N.: Immediate and Residual Effects in Man of the Metabolites of Diazepam. *Br. J. Clin. Pharmac.* 6, 325-331, 1978.
3. Ford, G.A., Hoffman, B.B., Blaschke, T.F., Effect of Temazepam on blood pressure regulation in healthy elderly subjects. *Br. J. clin. Pharmac.* 1990; 29 : 61-67.
4. Fowler, L.K.: Temazepam (Euhypnos) as a Hypnotic: A Twelve-Week Trial in General Practice. *J. Int. Med. Res* 5 : 295-296, 1977.
5. Fowler, L.K.: Temazepam (Euhypnos) as a Hypnotic: A Multicentre Trial in General Practice. *J. Int. Med. Res.* 5 : 297-300, 1977.
6. Frascini, F., Stankov, B., Temazepam: pharmacological profile of a benzodiazepine and new trends in its clinical application. *Pharmacol. Res.* 1993; 27 : 97-113.
7. Fuccella, L.M.: Study of Physiological Availability of Temazepam in Man. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 6 : 303-309, 1972.
8. Heffron, W.A., and Roth, P.: Double-Blind Evaluation of the Safety and Hypnotic Efficacy of Temazepam in Insomniac Outpatients. *Br. J. Clin. Pharmac.* 8, 69S-72S, 1979.
9. King, D.J. Benzodiazepines, amnesia and sedation: theoretical and clinical issues and controversies. *Human Psychopharmacol.* 1992; 7:79-87.

10. Maczaj, M. Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* 1993; 45 : 44-55.
11. Meuleman, J.R., Nelson, R.C., Clark, R.L., Evaluation of Temazepam and diphenhydramine as hypnotics in a nursing-home population. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1987; 21 : 716-720.
12. Mitler, M.M., *et al*: Hypnotic efficacy of Temazepam: A Long-Term Sleep Laboratory Evaluation. *Br. J. Clin. Pharmac.* 8, 63S-68S, 1979.
13. Nicholson, A.N., and Stone, B.M.: Effect of a Metabolite of Diazepam, 3-Hydroxydiazepam (Temazepam) on sleep in man. *Dr. J. Clin. Pharmac.* 3 : 543-550, 1976.
14. Nicholson, A.N.: Performance Studies with Diazepam and its Hydroxylated Metabolites. *Br. J. Clin. Pharmac.* 8, 39S-42S, 1979.
15. Priest, R.G., and Rizvi, Z.A.: Nitrazepam and Temazepam: A Comparative Trial of Two Hypnotics. *J. Int. Med. Res.* 4 : 145-151, 1976.
16. Roth, T., *et al*: Effects of Temazepam, Flurazepam and Quinalbarbitone on Sleep: Psychomotor and Cognitive Function. *Br. J. Clin. Pharmac.* 8, 47S-54S, 1979.
17. Schwartz, M.A., *et al*: Metabolism of Diazepam in Rat, Dog and Man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149 : 423-435, 1965.
18. Thorpe, M.J., Chairman. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota, American Sleep Disorder Association, 1990.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 **RESTORIL^{MD}**
Capsules de témozépam USP

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RESTORIL et est destiné aux consommateurs. Veuillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez ce document jusqu'à ce que vous ayez pris toutes les capsules qui vous ont été prescrites, car vous pourriez avoir besoin de le lire de nouveau. Il ne remplace pas une discussion avec votre médecin à propos des bienfaits et des risques de RESTORIL. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur RESTORIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

RESTORIL vise à vous aider à dormir si vous souffrez d'insomnie transitoire et de courte durée. Les symptômes d'insomnie comprennent la difficulté d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents ou des réveils précoces le matin.

Le traitement par RESTORIL ne devrait généralement pas dépasser 7 à 10 jours et doit être réservé aux cas où l'insomnie perturbe les activités quotidiennes. RESTORIL ne traite pas la cause sous-jacente de votre insomnie.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de commencer un traitement par RESTORIL, car RESTORIL pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus sensibles aux effets secondaires.

Les effets de ce médicament :

RESTORIL est une benzodiazépine qui agit sur certains récepteurs de votre cerveau pour produire un effet calmant.

RESTORIL compte parmi les somnifères de la classe des benzodiazépines qui ont généralement des propriétés en commun. 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 dont vous devez tenir compte lorsque vous prenez RESTORIL sont les suivants :

- plus vous utilisez RESTORIL longtemps, plus il risque de perdre son efficacité;
- RESTORIL comporte un risque de dépendance;
- RESTORIL 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 »).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- patients ayant une allergie connue au témozépam, à l'un des ingrédients de RESTORIL ou à d'autres benzodiazépines (voir « **Ingrédients non médicinaux** »);
- patients atteints d'une maladie chronique caractérisée par une faiblesse des muscles squelettiques (myasthénie grave);
- patients présentant un trouble du sommeil qui cause des interruptions de la respiration ou une respiration superficielle durant le sommeil (apnée du sommeil);
- patients ayant déjà manifesté des réactions inattendues à la suite de la prise d'alcool ou de sédatifs, comme de l'irritabilité, de l'agressivité, des hallucinations, etc.

Ingrédient médicinal :

Témozépam

Ingrédients non médicinaux :

Hydroxyde d'ammonium, bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer rouge (capsules à 15 mg seulement), propylène glycol, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40, siméthicone, stéarate de magnésium et talc.

Formes posologiques :

Capsules à 15 mg et à 30 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation : Même si vous prenez RESTORIL de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation, qui peut entraîner une surdose et la mort, en particulier s'il est pris avec :

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

Votre médecin doit :

- vous parler des risques du traitement par RESTORIL ainsi que d'autres options de traitement (y compris non médicamenteuses);
- évaluer votre risque de manifester ces comportements avant de vous prescrire RESTORIL;
- surveiller l'apparition de signes et de symptômes de mauvaise utilisation et d'abus pendant votre traitement par RESTORIL. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre RESTORIL, ou si vous ne l'utilisez pas comme indiqué, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez RESTORIL dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage : Si vous cessez soudainement de prendre RESTORIL, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou

si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir Autres mises en garde à connaître)

- **Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de RESTORIL ou de changer de médicament.**

RESTORIL avec des opioïdes : La prise de RESTORIL avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante;**
- **diminution de l'état de conscience;**
- **difficultés respiratoires;**
- coma;**
- mort.**

Troubles complexes du comportement liés au sommeil

On a signalé des cas de patients qui se levaient sans être entièrement réveillés après avoir pris RESTORIL et qui se livraient à des activités sans en être conscients. Le lendemain, ils ne conservaient aucun souvenir de ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se produire si RESTORIL est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui entraînent la somnolence, comme les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété. Les activités que vous pouvez exercer dans cet état peuvent vous mettre en danger, ainsi que les membres de votre entourage. Conduire un véhicule (« conduite somnambulique »), quitter son domicile, préparer des repas et manger, parler au téléphone, etc., comptent parmi les activités qui ont été signalées.

Important :

1. N'augmentez pas la dose prescrite de RESTORIL.
2. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez RESTORIL.
3. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base de plantes médicinales. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre RESTORIL 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. Si vous constatez que vous avez eu l'un de ces comportements et n'en gardez aucun souvenir, appelez immédiatement votre médecin.

Vigilance mentale

RESTORIL peut nuire à votre vigilance mentale. Ne conduisez pas de véhicule et ne faites pas fonctionner de machines dangereuses si vous prenez RESTORIL tant que vous ne savez pas comment ce médicament agit sur vous.

Troubles de la mémoire

Les somnifères peuvent causer un type particulier de perte de mémoire (amnésie). Il est possible que vous n'ayez pas de souvenir d'événements qui se sont produits pendant une période de temps, habituellement plusieurs heures après avoir pris le médicament. Cette absence de mémoire 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 RESTORIL lorsque vous ne pouvez pas bénéficier d'une nuit complète de sommeil avant de reprendre vos activités normales, par exemple lors d'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.

Tolérance/symptômes de sevrage

Sevrage : Si vous cessez soudainement votre traitement, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, ou potentiellement mortels. Certains de ces symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption de RESTORIL.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez RESTORIL pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez RESTORIL comme indiqué pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de dire si vous êtes en état de manque ou si votre affection réapparaît (rechute).

Informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Les graves symptômes de sevrage comprennent les suivants :

- sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive (delirium tremens);
- sentiment de dépression;
- sentiment d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations);
- comportements et pensées hyperactifs (manie);
- croire en des choses qui n'existent pas (psychose);
- convulsions (crises convulsives), dont certaines sont prolongées;
- idées ou actes suicidaires;
- idées homicides.

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

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter RESTORIL, d'en réduire la dose ou de changer de médicament;

- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité;
- informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

RESTORIL avec des opioïdes : La prise de **RESTORIL** avec des opioïdes peut provoquer une grave somnolence et des difficultés respiratoires.

Informez votre médecin de ce qui suit :

- vous prenez des opioïdes;
- un médicament opioïde vous est prescrit après avoir commencé à prendre **RESTORIL**.

NE conduisez PAS ou n'utilisez pas de machines lourdes ou n'effectuez pas de tâches qui nécessitent une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets qu'un médicament opioïde et que **RESTORIL** ont sur vous.

Chutes et fractures : On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines comme **RESTORIL**. Vous présentez un plus grand risque de chute, pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute si vous :

- prenez d'autres sédatifs (comme de l'alcool);
- êtes une personne âgée;
- présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité.

Lorsque ce médicament est utilisé tous les soirs pendant plus de quelques semaines, il peut perdre une certaine efficacité (tolérance).

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester lorsque les patients cessent brusquement de prendre des somnifères. Ils peuvent apparaître même après une ou deux semaines seulement d'utilisation, mais ils sont plus fréquents et plus graves après un emploi continu pendant des périodes prolongées. Les symptômes vont de sensations désagréables à un important syndrome de sevrage qui peut comprendre des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, des sueurs, des tremblements et, dans de rares cas, des convulsions. Les symptômes graves sont peu fréquents.

Vous pourriez éprouver une augmentation des troubles du sommeil (insomnie de rebond) ou d'anxiété durant le jour (rebond d'anxiété) pendant un à deux jours après avoir cessé de prendre **RESTORIL**. Cet effet ne se manifeste pas chez tous les patients.

Il est aussi possible, quoique rare, que votre organisme élimine **RESTORIL** trop rapidement et que la concentration du médicament soit trop faible dans votre organisme à un certain moment pendant la nuit pour maintenir l'état de sommeil toute la nuit. Cela peut occasionner le réveil durant le dernier tiers de la nuit ou augmenter l'anxiété ou la nervosité le jour. Si cela se

produit, consultez votre médecin.

Dépendance/abus

Les somnifères 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 leur médicament, 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 souffrent ou ont déjà souffert d'une dépendance vis-à-vis de l'alcool, de drogues et de médicaments sont particulièrement susceptibles de présenter une dépendance; cependant, **PERSONNE N'EST À L'ABRI DE CE RISQUE**. Il est important d'y penser avant de décider de poursuivre votre traitement pendant plus de quelques semaines.

Modifications psychiques et comportementales

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, une extraversion, de la confusion, des comportements étranges, de l'hyperactivité, des illusions, des hallucinations, le sentiment de ne pas être soi-même, l'aggravation de l'insomnie ou d'un état dépressif, y compris des pensées suicidaires. On peut rarement déterminer avec certitude si les symptômes sont causés par le médicament ou par une maladie sous-jacente ou s'ils sont simplement des manifestations spontanées. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels et troublants, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Aggravation des effets secondaires

Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez **RESTORIL**. Certains médicaments peuvent également exacerber les effets secondaires causés par **RESTORIL** chez certains patients (voir « INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT »).

Gériatrie

Un risque accru de chutes et de fractures a été signalé chez les patients âgés qui prennent des benzodiazépines comme **RESTORIL**.

Effet sur la grossesse

Certains somnifères de la classe des benzodiazépines ont été associés à des malformations congénitales, notamment lorsqu'ils ont été utilisés dans les premiers mois de 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 pas RESTORIL à quelque moment que ce soit pendant la grossesse.**

AVANT d'utiliser RESTORIL, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou de troubles respiratoires;
- vous souffrez de troubles hépatiques ou rénaux;

- vous avez des antécédents de dépression, avez déjà eu des idées suicidaires ou fait des tentatives de suicide;
- vous avez des antécédents de toxicomanie et d'alcoolisme;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament;
- vous allaitez;
- vous consommez de l'alcool;
- vous prenez d'autres médicaments, incluant des médicaments en vente libre et des produits à base de plantes médicinales;
- vous avez une intolérance au lactose.
- avez déjà eu un problème lié à :
 - la consommation de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites,
 - l'alcool;
- avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience).

réduire votre dose avec soin et en toute sécurité pour éviter de ressentir des symptômes de sevrage.

Dose habituelle :

Suivez les conseils de votre médecin sur la façon de prendre RESTORIL, le moment où vous devez le prendre et la durée du traitement.

Adultes : La dose recommandée est de 30 mg immédiatement avant le coucher; une dose de 15 mg peut être suffisante chez certains patients.

Les patients âgés ou affaiblis doivent commencer par une dose de 15 mg avant le coucher.

La plus faible dose efficace doit être utilisée. La durée du traitement par RESTORIL ne doit généralement pas excéder 7 à 10 jours consécutifs. Si vous éprouvez toujours de la difficulté à dormir après avoir terminé votre traitement, consultez votre médecin à nouveau.

N'augmentez pas la dose de RESTORIL qui vous a été prescrite.

Ne prenez pas RESTORIL si vous consommez de l'alcool.

Ne prenez pas RESTORIL si ce médicament ne vous a pas été prescrit.

Ne prenez pas RESTORIL si vous ne disposez pas d'une nuit complète avant de reprendre vos activités.

Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines dangereuses avant de connaître l'effet qu'exercera RESTORIL sur vous le lendemain.

RESTORIL ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Surdosage :

Communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou un pharmacien si vous soupçonnez un surdosage par RESTORIL 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 flacon de capsules.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose habituelle le soir suivant. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires fréquents :

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent : somnolence, étourdissements, vertiges et troubles de coordination. Les patients doivent être prudents lorsqu'ils veulent entreprendre des activités qui demandent une vigilance mentale complète (par exemple faire fonctionner de la

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses graves

La prise de RESTORIL avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- **somnolence importante;**
- **difficultés respiratoires;**
- **coma;**
- **mort.**

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, incluant les médicaments en vente libre et les produits à base de plantes médicinales.

Les produits et médicaments suivants peuvent interagir avec RESTORIL : alcool, barbituriques, hypnotiques (somnifères), antihistaminiques, narcotiques, antipsychotiques, antidépresseurs et anticonvulsivants.

Ne prenez pas RESTORIL si vous consommez de l'alcool.

Ne prenez pas RESTORIL avec d'autres médicaments sans en avoir parlé d'abord avec votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les 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. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des bienfaits de l'utilisation prolongée de somnifères.

- Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la manière de

machinerie ou conduire un véhicule).

Le degré de somnolence que vous pourriez éprouver le lendemain de la prise de RESTORIL dépend de la réponse particulière de votre organisme au médicament et de la rapidité avec laquelle il l'élimine. 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.

Plus la dose est élevée, plus vous risquez d'éprouver, le lendemain, des symptômes tels que de la somnolence. Il est donc très important que vous utilisiez la plus petite dose possible qui vous aide à dormir la nuit.

Les patients âgés sont particulièrement exposés aux effets secondaires. Une somnolence excessive chez les patients âgés pourrait entraîner des chutes et des fractures.

Ne consommez pas d'alcool lorsque vous prenez RESTORIL. N'utilisez pas de somnifères en association avec d'autres médicaments sans en parler d'abord avec votre médecin.

De rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés. Les symptômes peuvent comprendre l'œdème de la langue ou de la gorge, des difficultés respiratoires, des nausées et des vomissements. Si vous manifestez l'un de ces symptômes après avoir pris RESTORIL, consultez immédiatement un médecin.

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

- Chutes et fractures

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Réactions inattendues telles que : excitation, agitation, hyperactivité, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, accès de rage, psychoses et comportement violent		✓	
Somnambulisme – se lever la nuit et faire des activités sans être entièrement réveillé et n'en garder aucun souvenir le lendemain		✓	
Pensées de mort ou de suicide		✓	
Inconnu			
Surdose : somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Humeur dépressive		✓
Rare	Réaction allergique grave (œdème de la langue ou de la gorge, difficultés respiratoires, nausées et vomissements)		✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament
<p>Sevrage : Les symptômes graves comprennent les suivants : Catatonie : sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir Delirium Tremens : grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive Sentiment de dépression Dissociation : sentiment d'être déconnecté de la réalité Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles Manie : comportement et pensées hyperactifs Psychose : croire à des choses qui n'existent pas Convulsions : (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables Idées ou actes suicidaires Idées homicides Autres symptômes : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété ou attaques de paniques; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.</p>			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet secondaire inattendu ressenti après avoir pris RESTORIL, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante 15°C à 25°C dans un contenant hermétique résistant à la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de RESTORIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

La présente notice a été préparée par AA Pharma Inc.

Dernière révision : 10 avril 2021