



AGENCE
FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTE

Direction de l'Evaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques
www.afssaps.sante.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

SAINT DENIS, le

20 MAR. 2002

Réf. à rappeler :

GTNPA 16 / GTIAM 20
FPS/JL

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
RECTIFICATIF**

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE**

VU le livre V du code de la santé publique, notamment les articles L.5121-8, L.5121-9, L.5121-20 et R.5128 à R.5140 ;

VU l'autorisation de mise sur le marché validée octroyée le **6 mai 1988**

pour la spécialité pharmaceutique dont la dénomination est :

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

et dont le titulaire est : ROCHE
52 boulevard du Parc
92521 NEUILLY SUR SEINE

VU la demande de modification présentée par ROCHE le 30 juillet 2001 ;

VU l'avis de la commission prévu à l'article R. 5140 du code de la santé publique ;

DECIDE

ARTICLE 1er.-

Dans les annexes I, II et III (RCP et information destinée au public : notice-étiquetage), les informations relatives :

- aux données cliniques,
- aux propriétés pharmacologiques,

sont abrogées et remplacées par les informations figurant dans les annexes ci-jointes.

G:\GRP_PTC1\AMM\FP[REDACTED]a04.wpd

ARTICLE 2.- Les autres informations des annexes ne sont pas modifiées.

ARTICLE 3.- Conditions de prescription et de délivrance :
Liste I.
La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.

ARTICLE 4 - La présente décision est notifiée à l'intéressé.

20 MAR. 2002

FAIT A SAINT-DENIS, le

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE
FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTE

~~Par le Directeur Général~~
et par délégation
Par empêchement du Directeur de l'Evaluation des
Médicaments et des Produits Biologiques
Adjointe au Directeur Chargée des Affaires Réglementaires

France ROUSSELLE

P.J. : 3 annexes.

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique.
- Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, (notamment hystérie, hypocondrie, phobie).
- Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse.
- Anxiété généralisée.
- Crise d'angoisse.
- Prévention et traitement du délirium tremens.
- Sevrage alcoolique.

Le trouble panique n'est pas une indication.

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Posologie

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

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

En pratique courante :

Chez l'adulte, en début de traitement, la posologie quotidienne moyenne du BROMAZEPAM est de 1 comprimé-baguette, réparti le plus souvent de la manière suivante :

- 1/4 de comprimé-baguette le matin (1,5 mg)
- 1/4 de comprimé-baguette à midi (1,5 mg)
- 1/2 comprimé-baguette le soir (3 mg)

Elle doit être ensuite adaptée individuellement en fonction de la réponse thérapeutique.

En psychiatrie :

Selon la gravité de l'anxiété à traiter : chez les malades ambulatoires, la posologie s'établit entre 6 et 18 mg ; chez des sujets dont la sévérité du syndrome anxieux exige l'hospitalisation, il est possible de prescrire des doses plus élevées, 24 voire 36 mg par jour.

Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal : il est recommandé de diminuer la posologie, par exemple la moitié de la posologie moyenne peut être suffisante.

4.2.2 Mode d'administration

Durée de traitement :

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf. Mises en garde).

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

- . Anxiété réactionnelle, traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse : 4 à 12 semaines y compris la période de diminution de la posologie.
- . Anxiété généralisée : traitement au long cours après avis d'un spécialiste.
- . Crise d'angoisse : traitement bref.
- . Prévention et traitement du delirium tremens : quelques jours.
- . Sevrage alcoolique : traitement de 3 à 6 semaines entourant le sevrage.

Modalités d'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement doit être progressif avec décroissance de la posologie sur plusieurs semaines (Cf. Précautions d'emploi).

4.3 Contre-indications

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

- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Hypersensibilité aux benzodiazépines.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- Myasthénie (cf. Précautions d'emploi)
- Allaitement
- Ainsi qu'en association avec l'alcool.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

TOLÉRANCE :

Certains effets des benzodiazépines sont susceptibles de se modifier lors d'une administration prolongée, en raison du développement d'une tolérance.

DÉPENDANCE :

Tout traitement par les benzodiazépines, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

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

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

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, sensibilité exacerbée à divers stimuli (bruits, lumière), dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement.

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

PHÉNOMÈNE DE REBOND :

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

AMNÉSIE :

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

La possibilité d'actes automatiques est également décrite.

RÉACTIONS PARADOXALES :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent provoquer des réactions paradoxales :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars,
- agitation, nervosité, irritabilité, accès de colère, libération d'agressivité,

- idées délirantes, hallucinations, délire oniroïde, symptômes psychotiques, comportement inapproprié et autres troubles du comportement (cf. Effets indésirables).

L'enfant et le sujet âgé y sont davantage exposés. Elles imposent l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi

Les benzodiazépines et produits apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression, dans la mesure où ils peuvent favoriser un passage à l'acte suicidaire.

Les benzodiazépines et produits apparentés ne constituent pas le traitement principal des troubles psychotiques.

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

MODALITÉS D'ARRÊT PROGRESSIF DU TRAITEMENT :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

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

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

ENFANT :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible.

SUJET ÂGÉ, INSUFFISANT RÉNAL OU HÉPATIQUE :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.

INSUFFISANT RESPIRATOIRE :

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

MYASTHÉNIE :

L'administration d'une benzodiazépine en aggrave les symptômes. Il est recommandé de l'utiliser exceptionnellement et sous surveillance accrue.

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

Association déconseillée :

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

Associations à prendre en compte :

+ Autres dépresseurs du système nerveux central

dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques :

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène pour quelques benzodiazépines.

En clinique, un risque malformatif a été évoqué pour certaines d'entre elles, mais non confirmé à la suite d'études épidémiologiques.

Des doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse peuvent être à l'origine, à la naissance, d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. Après quelques jours à quelques semaines d'âge peut apparaître un syndrome de sevrage.

En conséquence, les benzodiazépines ne seront prescrites pendant le premier trimestre de la grossesse que si nécessaire.

Au cours du dernier trimestre, il convient d'éviter de prescrire des doses élevées.

Allaitement

L'administration de benzodiazépines est à l'origine d'effets sédatifs (léthargie, baisse de tonus) chez l'enfant. En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît indispensable, il convient d'éviter d'allaiter.

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

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.8 Effets indésirables

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

- sensations ébrieuses,
- asthénie, baisse de vigilance, somnolence (particulièrement chez le sujet âgé),
- hypotonie musculaire.

Egalement :

- amnésie antérograde (cf. Mises en garde),
- réactions paradoxales (cf. Mises en garde) chez certains sujets (en particulier les enfants et les sujets âgés) : irritabilité, agressivité, tension, agitation, troubles du comportement, modifications de la conscience,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques (cf. Mises en garde) avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- éruptions cutanées, prurigineuses ou non,
- modifications de la libido.

4.9 Surdosage

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par un sommeil profond pouvant aller jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. On retrouve également des signes de confusion mentale, une léthargie, dans les cas bénins.

Les cas plus sérieux se manifestent par de l'ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, exceptionnellement le décès.

Le pronostic est favorable, en l'absence toutefois d'association à d'autres psychotropes et à condition que le sujet soit traité.

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANXIOLYTIQUE, Code ATC NO5BA08
(N : système nerveux central)

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption du bromazépam est comprise entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est de l'ordre de 65 %.

Distribution

Le volume de distribution varie de 0,5 à 2 l/kg.

La liaison aux protéines est d'environ 75 %.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 4 jours.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (1 à 3 %) de bromazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le bromazépam est métabolisé quantitativement en deux métabolites principaux : le 3-hydroxy-bromazépam (qui est également actif ; sa participation à l'effet pharmacologique est faible et le 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine. Ces métabolites sont ensuite glucuroconjugués, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines. Dans les urines, la fraction de bromazépam inchangé est négligeable (2 %) par rapport aux dérivés glucuroconjugués du 3-hydroxy-bromazépam et du 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine qui représentent respectivement 27% et 40% de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination plasmatique du bromazépam est de 20 heures. La clairance totale plasmatique du bromazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 45 ml/min en moyenne.

Population à risque

sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses, au moins dans un premier temps.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I.

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II

NOTICE

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

a) DENOMINATION

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

b) COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

ANXIOLYTIQUE

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'anxiété lorsque celle-ci s'accompagne de troubles gênants.

3. ATTENTION !

a) DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament **NE DOIT PAS ETRE UTILISE** dans les cas suivants :

- insuffisance respiratoire **grave**,
- insuffisance hépatique **grave**,
- syndrome d'apnée du sommeil (pauses respiratoires durant le sommeil),
- allergie connue à cette classe de produits.

Il ne doit pas être utilisé, sauf avis contraire du médecin, en cas de myasthénie ou d'allaitement.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

b) MISES EN GARDE SPECIALES

Ne JAMAIS arrêter BRUTALEMENT ce traitement, en raison du risque d'apparition d'un phénomène de SEVRAGE. Celui-ci se caractérise par l'apparition, en quelques heures ou en quelques jours, de symptômes tels que anxiété importante, insomnie, douleurs musculaires mais on peut observer également de l'agitation, une irritabilité, des migraines, sensibilité anormale au bruit ou à la lumière, etc...

La diminution très PROGRESSIVE des doses et l'espacement des prises représentent la meilleure prévention de ce phénomène de sevrage. Cette période sera d'autant plus longue que le traitement aura été prolongé.

Malgré la décroissance progressive des doses, un phénomène de REBOND sans gravité peut se produire, avec réapparition TRANSITOIRE des symptômes (anxiété, insomnie) qui avaient justifié la mise en route du traitement.

Ce médicament peut être à l'origine de troubles de la mémoire. Ceux-ci surviennent le plus souvent dans les heures qui suivent la prise du produit.

Chez certains sujets, en particulier l'enfant et la personne âgée, ce médicament peut entraîner des effets contraires aux effets recherchés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars,
- nervosité, irritabilité, agitation, agressivité, accès de colère,
- idées délirantes, hallucinations, troubles du comportement.

Dans ce cas, vous devez interrompre le traitement et consulter votre médecin.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

La prise de ce médicament nécessite un suivi médical renforcé, notamment en cas d'insuffisance rénale, de maladie chronique du foie, d'alcoolisme, et d'insuffisance respiratoire.

Un contrôle régulier par votre médecin est nécessaire, notamment du fait du risque de survenue d'idées suicidaires.

La prise d'alcool est formellement déconseillée pendant la durée du traitement.

*EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN
OU DE VOTRE PHARMACIEN.*

d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

AFIN D'EVITER D'EVENUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

L'utilisation de ce médicament est à éviter, dans la mesure du possible, durant les trois premiers mois de la grossesse.

Dans le cas où ce médicament doit être prescrit jusqu'à l'accouchement, il est nécessaire d'effectuer une surveillance médicale du nouveau-né.

Ce médicament passe dans le lait maternel : en conséquence, l'allaitement est déconseillé.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

L'attention est attirée sur la somnolence et la baisse de la vigilance attachés à l'emploi de ce médicament.

g) SPORTIFS**h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**

Lactose.

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT**a) POSOLOGIE**

La posologie est strictement individuelle ; se conformer à la prescription de votre médecin traitant.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

c) FREQUENCE ET MOMENT AUXQUELS LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE**d) DUREE DU TRAITEMENT**

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

PREVEENEZ IMMEDIATEMENT UN MEDECIN.

f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle ; NE DOUBLEZ PAS LA DOSE.

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

Se reporter à la rubrique "Mises en garde spéciales".

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

- Somnolence (surtout chez la personne âgée), baisse de vigilance, fatigue, troubles de mémoire, sensation d'ivresse, faiblesse musculaire,
- effets contraires aux effets recherchés : agitation, agressivité, irritabilité, tension, modifications de la conscience, troubles du comportement (voir Mises en garde spéciales),
- dépendance physique ou psychique avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir Mises en garde spéciales),
- éruption avec ou sans démangeaison,
- modifications de la libido.

SIGNELEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE

6. CONSERVATION

- a) NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**
- b) PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**
- c) MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE