



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis le

09 JAN. 2006

**DIRECTION DE L'EVALUATION
DES MÉDICAMENTS ET DES
PRODUITS BIOLOGIQUES**

ROCHE
52, boulevard du Parc
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

Dossier suivi par :

[REDACTED]

Références à rappeler :

CIS : 6 679 614 2

[REDACTED]

GTGD N°23 /COM 383
MSe/CG

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'ampliation de la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché du médicament :

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

suite à l'actualisation de l'information « Grossesse et Allaitement » des spécialités à base de **bromazepam**.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général
et par délégation
Le Chef du Département de la Coordination des vigilances, de
la Gestion des Risques et de l'Information Scientifique (CorGRIS)

Le Dr. Anne CASTOT



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**DIRECTION DE L'EVALUATION
DES MÉDICAMENTS ET DES
PRODUITS BIOLOGIQUES**

Dossier suivi par :
Marielle SEYNAT

Références à rappeler :
CIS : 6 679 614 2
[REDACTED]

DECISION

09 JAN. 2006

DU :

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché du médicament

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

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

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le **6 mai 1988**;

Vu l'avis de la commission prévue à l'article R.5121-50 du code de la santé publique et concernant l'actualisation de la rubrique Grossesse et allaitement des spécialités à base de **bromazepam**;

et concernant la rubrique de l'annexe I (Résumé des Caractéristiques du Produit) :

- 4.6 Grossesse et allaitement

Les annexes I (RCP) et II (Notice) sont modifiées en conséquence.

Vu la lettre du **11 juillet 2005** informant le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché de l'intention de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé de modifier l'Autorisation de Mise sur le Marché,

Vu la réponse du **9 septembre 2005**

DECIDE

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

de

ROCHE
52, boulevard du Parc
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

est modifiée.

Article 2

Les annexes I, II et III de la présente décision remplacent les dispositions prévues par les annexes I, II et III de l'autorisation de mise sur le marché susvisée modifiée.

Article 3

Le directeur de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis le **09 JAN. 2006**

Pour le Directeur Général
et par délégation
Le Chef du Département de la Coordination des vigilances, de
la Gestion des Risques et de l'Information Scientifique (CorGRIS)

Le Dr. Anne CASTOT

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Dose

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

En pratique courante :

Chez l'adulte, en début de traitement, la posologie quotidienne moyenne du BROMAZEPAM est de 6 mg par jour, répartis 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 ou hépatique : il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.

Durée

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. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

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.

Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

4.3 Contre-indications

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

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

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.

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE :

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

DEPENDANCE :

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

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

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

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

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

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

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

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

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

Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHENOMENE DE REBOND

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

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

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

TROUBLES DU COMPORTEMENT

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

peuvent être observés :

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

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

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

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

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

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

SUJET AGE

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

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

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

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'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 évaluée et la durée du traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le bromazépam.

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL ET INSUFFISANT HEPATIQUE :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.4 Mises en garde).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

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

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 et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; 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 l'utilisation de machines.

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

+ Buprénorphine

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse.

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

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

Compte tenu de ces données, l'utilisation de bromazépan est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme, dans le strict respect des indications et des posologies.

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

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi)

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,

- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés

- éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux

- hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables oculaires

- diplopie.

4.9 Surdosage

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

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

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

DERIVES DE LA BENZODIAZEPINE

Code ATC : N05BA (anxiolytiques)

(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 BZ1 et BZ2 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 glucuroconjugés, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines. Dans les urines, la fraction de bromazépam inchangé est négligeable (2%) par rapport aux dérivés glucuroconjugés 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 45ml/min en moyenne.

Populations 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.

Insuffisant hépatique :

On note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.

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

ROCHE

52, boulevard du Parc

92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II

NOTICE

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

a) DENOMINATION

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

b) COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

ANXIOLYTIQUES/DERIVES DE LA BENZODIAZEPINE

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

f) NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT ? (INDICATIONS THERAPEUTIQUES)

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'anxiété lorsque celle-ci s'accompagne de troubles gênants, ou en prévention et/ou traitement des manifestations liées à un sevrage alcoolique.

3. ATTENTION !

a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT ? (CONTRE-INDICATIONS)

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- allergie connue à cette classe de produits ou à l'un des composants du médicament,
- insuffisance respiratoire grave,
- syndrome d'apnée du sommeil (*pauses respiratoires pendant le sommeil*),
- insuffisance hépatique grave,
- myasthénie (*maladie caractérisée par une tendance excessive à la fatigue musculaire*).

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

b) MISES EN GARDE SPECIALES

Si une perte d'efficacité survient lors de l'utilisation répétée du médicament, n'augmentez pas la dose.

Risque de DEPENDANCE : ce traitement peut entraîner, surtout en cas d'utilisation prolongée, un état de dépendance 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.

La dépendance peut survenir même en l'absence de ces facteurs favorisants.

Pour plus d'information, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Arrêter BRUTALEMENT ce traitement peut provoquer l'apparition d'un phénomène de SEVRAGE. Celui-ci se caractérise par l'apparition, en quelques heures ou en quelques jours, de signes tels que anxiété importante, insomnie, douleurs musculaires, mais on peut observer également une agitation, une irritabilité, des maux de tête, un engourdissement ou des picotements des extrémités, une sensibilité anormale au bruit, à la lumière ou aux contacts physiques, etc...

Les modalités de l'arrêt du traitement doivent être définies avec votre médecin.

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) qui avaient justifié la mise en route du traitement.

Des troubles de mémoire ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament.

Chez certains sujets, ce médicament peut provoquer des réactions contraires à l'effet recherché : insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, euphorie ou irritabilité, tension, modifications de la conscience, voire des comportements potentiellement dangereux (agressivité envers soi-même ou son entourage, ainsi que des troubles du comportement et des actes automatiques).

Si une ou plusieurs de ces réactions surviennent, contactez le plus rapidement possible votre médecin.

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

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

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

Ce traitement médicamenteux ne peut à lui seul résoudre les difficultés liées à une anxiété. Il convient de demander conseil à votre médecin. Il vous indiquera les conduites pouvant aider à la lutte contre l'anxiété.

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.

Ce médicament ne traite pas la dépression. Chez le sujet présentant une dépression, il ne doit pas être utilisé seul car il laisserait la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

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

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

d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

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

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Grossesse

Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que sur les conseils de votre médecin. Si vous découvrez que vous êtes enceinte, consultez votre médecin, lui seul peut juger de la nécessité de poursuivre le traitement.

Allaitement

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

D'UNE FAÇON GENERALE, IL CONVIENT, AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

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

L'association avec d'autres médicaments sédatifs ou hypnotiques, et bien entendu avec l'alcool, est déconseillée en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

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

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 et il n'est pas possible de définir une dose usuelle.

Dans tous les cas, conformez-vous à la prescription de votre médecin traitant.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avalez ce médicament avec un verre d'eau.

c) FREQUENCE ET MOMENT AUXQUELS LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE

d) DUREE DU TRAITEMENT

La durée du traitement doit être aussi brève que possible et ne devrait pas dépasser 8 à 12 semaines (voir 3. b) MISES EN GARDE SPECIALES).

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

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 prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

Phénomènes de sevrage et de rebond (voir 3. b) MISES EN GARDE SPECIALES).

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS (EFFETS INDESIRABLES)

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINDER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

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

Effets indésirables neuro-psychiatriques (voir 3. b) MISES EN GARDE SPECIALES).

- troubles de mémoire (*trous de mémoire*), qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- sensations d'ivresse, maux de tête, difficulté à coordonner certains mouvements,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés

- éruptions cutanées, avec ou sans démangeaisons.

Effets indésirables généraux

- faiblesse musculaire, fatigue.

Effets indésirables oculaires

- vision double.

SIGNEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÊNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

- NE PAS DÉPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**
- PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**
- MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DÉTERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DENOMINATION

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE, comprimé quadrisécable

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

Lactose.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Se conformer à la prescription médicale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Lire attentivement la notice.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MÉDICAMENT AUTORISE N°

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 3 mai 1999 pris en application de l'article R.5143 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme. Celui-ci précise que le pictogramme a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc dans lequel se trouve une voiture noire. Ses dimensions sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur.