

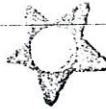
25 SEP. 1996

Monsieur le Titulaire de  
L'Autorisation de Mise sur le Marché  
des Laboratoires PRODUITS ROCHE  
52 boulevard du Parc  
92521 NEUILLY SUR SEINE

Dossier suivi par : Mme Béatrice SAINT-SALVI

Réf. à rappeler : BSS/DCo

dossiers : [REDACTED]  
GTI 54 - COM 217



**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ  
RECTIFICATIF**

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE DU MEDICAMENT,**

VU le livre V du code de la santé publique, notamment les articles L. 601, R. 5128 à R 5140 et R 5143-5-1 à R 5143-5-5 ;

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

**D E C I D E**

**ARTICLE 1.-** Les autorisations de mise sur le marché octroyées aux spécialités pharmaceutiques dont le nom figure en annexe de la présente décision sont modifiées comme suit :

ANNEXE I

*Rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*

**AJOUTER**, en tête de l'alinéa "Posologie", la phrase suivante :

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

**ABROGER**, dans l'alinéa "Durée de traitement", la phrase suivante :

"il doit être aussi bref que possible et ne devrait pas dépasser 4 à 12 semaines, y compris la période de diminution de la posologie (cf. Mises en garde)

**REEMPLACER PAR :**

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.

**ABROGER** les rubriques :

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES  
ELEMENTS DE PHARMACOCINETIQUES  
CONTRE-INDICATIONS  
MISE EN GARDE  
PRECAUTIONS D'EMPLOI  
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES  
EFFETS INDESIRABLES  
SURDOSAGE

**REEMPLACER PAR :** le texte ci-après.

**ABROGER** l'ANNEXE II  
**REEMPLACER** par l'ANNEXE II ci-jointe

**AJOUTER** l'ANNEXE III

**ARTICLE 2.-** La présente décision est notifiée à l'intéressé.

25 SEP. 1996

FAIT A ST DENIS, le

LE DIRECTEUR GENERAL  
DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

*Pour ampliation*  
**Le Pharmacien-inspecteur**

A. NORTH

*Pour le Directeur Général  
et par délégation*

**Le Pharmacien Inspecteur**  
Arielle NORTH  
Coordination des Affaires Réglementaires

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 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

##### *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.

*RÉACTIONS PARADOXALES :*

Chez certains sujets, les benzodiazépines peuvent provoquer des réactions paradoxales : agitation, libération d'agressivité, actes automatiques amnésiques (cf. Effets indésirables). Elles imposent l'arrêt du traitement. L'enfant et le sujet âgé y sont davantage exposés.

**Précautions d'emploi***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.

*PSYCHIATRIE :*

Les benzodiazépines ne constituent pas le traitement des troubles psychotiques ni de la dépression, qui pourrait être masquée en cas d'utilisation isolée.

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

*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 dépressur 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'interactionsAssociation 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 et antitussifs), barbituriques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques, neuroleptiques, clonidine et apparentés

Majoration de la dépression centrale pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

#### + Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

### 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 médicamenteuses)

### 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

BENZODIAZEPINE (anxiolytique)

(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 BZD<sub>1</sub> et BZD<sub>2</sub> 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 clairance totale plasmatique du bromazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 45 ml/min en moyenne.

La liaison aux protéines est d'environ 75%.

La demi-vie d'élimination plasmatique du bromazépam est de 20 heures. 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 bromazépan inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Les métabolites principaux du bromazépan sont des dérivés hydroxylés ; le 3-OH-bromazépan est également actif mais ce métabolite est éliminé beaucoup plus rapidement que la molécule-mère et son effet pharmacologique est négligeable. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

#### 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.

ANNEXE II

## N O T I C E

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

- a) DENOMINATION
- b) COMPOSITION QUALITATIVE  
COMPOSITION QUANTITATIVE
- c) FORME PHARMACEUTIQUE
- 
- d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE  
BENZODIAZEPINE (anxiolytique)  
(N : Système nerveux)
- e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT  
(INDICATIONS THERAPEUTIQUES)

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  
(CONTRE-INDICATIONS)

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

- insuffisance respiratoire grave
- insuffisance hépatique grave
- 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.

#### c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

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

Utiliser ce médicament *AVEC PRECAUTION* chez l'enfant ou le sujet âgé ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Lorsqu'il est utilisé isolément, ce médicament n'est PAS un traitement de la dépression.

*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'EVENTUELLES 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**

#### 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**

c) **FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL 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**

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

g) **RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE**

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

#### 5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS (EFFETS INDESIRABLES)

Somnolence (surtout chez la personne âgée), baisse de vigilance, fatigue, trous de mémoire, sensation d'ivresse, faiblesse musculaire, excitation, irritabilité, agressivité....

***SIGNALEZ 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