ANSM - Mis à jour le : 07/01/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BROMAZEPAM TEVA 6 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromazépam..... 6 mg

Pour un comprimé quadrisécable.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé quadrisécable.

4. DONNEES 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).

Posologie

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 bromazépam est de 6 mg par jour, répartis le plus souvent de la manière suivante:

- 1/4 de comprimé quadrisécable le matin (1,5 mg)
- 1/4 de comprimé quadrisécable à midi (1,5 mg)

- 1/2 comprimé quadrisécable 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 :

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

Chez le sujet âgé :

La plus faible dose possible de bromazépam doit être utilisée (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, par exemple). L'effet pharmacologique des benzodiazépines apparaît plus important chez le sujet âgé que chez le sujet jeune à des concentrations plasmatiques similaires.

Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique léger à modéré :

Il est recommandé de réduire la posologie de bromazépam à la dose la plus faible possible (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 (voir rubrique 4.4).

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.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

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

- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique),

- Myasthénie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires).

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE

L'action des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administrations répétées durant plusieurs semaines.

ABUS, DEPENDANCE ET SYNDROME DE SEVRAGE

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, diarrhée, anxiété extrême, myalgies, tension, irritabilité, nervosité, confusion, agitation.

Dans les cas sévères les symptômes suivants peuvent se produire : hyperacousie, agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hypersensibilité 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.

Lors de l'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'informer le patient que le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

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, notamment, chez des patients abusant de plusieurs autres substances médicamenteuses ou non. BROMAZEPAM TEVA 6 mg, comprimé quadrisécable doit être utilisé avec extrême précaution chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

PHENOMENE DE REBOND / SEVRAGE

Ce syndrome transitoire peut se manifester à l'arrêt du traitement par la réapparition, sous une forme accentuée, des symptômes d'anxiété et d'insomnie qui avaient motivés le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Il peut s'accompagner d'autres réactions, dont des modifications de l'humeur, une anxiété ou des troubles du sommeil et une nervosité. Comme le risque de phénomènes de rebond / sevrage est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

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 du médicament. Par conséquent, pour réduire le risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir d'un sommeil ininterrompu pendant plusieurs heures après la prise. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié (voir également rubrique 4.8).

TROUBLES DU COMPORTEMENT ET REACTIONS PARADOXALES

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, agressivité, colère,
- 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 inapproprié pour le patient,
- accès de colères, 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. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les sujets âgés.

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 (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubrique 4.2). Le patient doit être surveillé régulièrement en début de traitement afin de diminuer la posologie et/ou la fréquence d'administration et de prévenir la survenue d'un surdosage lié à l'accumulation.

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. Il convient d'utiliser la plus faible dose possible chez le sujet âgé (voir rubrique 4.2).

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION CONCOMITANTE D'OPIOÏDES

L'utilisation concomitante de BROMAZEPAM TEVA et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme BROMAZEPAM TEVA avec des opioïdes doit être réservée aux patients ne disposant pas d'autres options thérapeutiques. Si la décision est prise de prescrire BROMAZEPAM TEVA de façon concomitante avec des opioïdes, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis étroitement pour détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation. A ce sujet, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL / DE DEPRESSEURS DU SNC

L'utilisation concomitante de bromazépam et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Cette utilisation concomitante peut majorer les effets cliniques du bromazépam, y compris une sédation sévère et une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression. Cette dernière peut évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire. Le bromazépam doit donc être utilisé avec prudence et la durée de traitement doit être limitée chez les patients ayant des signes et symptômes d'un trouble dépressif ou des tendances suicidaires.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de première intention des maladies psychotiques.

DUREE DU TRAITEMENT

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines, y compris la phase de réduction de posologie. En cas de nécessité de prolonger le traitement au-delà de cette durée, l'état du patient doit être réévalué. Il est utile d'informer le patient lors de l'initiation du traitement que celui-ci sera d'une durée limitée.

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 évalué 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 (voir rubriques 4.2 et voir rubrique 4.4). Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère car elles peuvent contribuer à la survenue d'épisodes d'encéphalopathie hépatique.

Des précautions particulières doivent être mises en œuvre lors de l'administration de BROMAZEPAM TEVA 6 mg, comprimé quadrisécable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

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). Il est recommandé de réduire la dose.

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

Interactions pharmacodynamiques

Associations déconseillées

+ **Alcool (boisson ou excipient)**

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

+ **Opioïdes :**

L’utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme BROMAZEPAM TEVA avec des opioïdes augmente le risque de sédation, dépression respiratoire, coma et décès en raison de l’effet cumulatif de dépression du SNC. La posologie et la durée de traitement en cas d’utilisation concomitante doivent être restreintes (voir rubrique 4.4).

+ **Autres dépresseurs du système nerveux central :**

Majoration de l’effet dépresseur central avec les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine); antipsychotiques (neuroleptiques); barbituriques; autres anxiolytiques; hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; anticonvulsivants; baclofène; thalidomide.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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, notamment chez les personnes âgées.

+ **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.

+ **Clozapine :**

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

Interaction pharmacocinétique

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire en cas d'administration du bromazépam avec des médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique CYP3A4, par l'augmentation des taux plasmatiques de bromazépam.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de bromazépam et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase ou certains macrolides) et il convient d'envisager une réduction importante de la posologie. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une potentialisation de l'euphorie peut également se produire, pouvant donner lieu à une dépendance psychique accrue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d’études de cohorte n’ont pas mis en évidence la survenue d’effets malformatifs lors d’une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l’incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

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

décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines 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 faible 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 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, par mesure de prudence, l'utilisation de bromazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de bromazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

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

Allaitement

Le bromazépam passe dans le lait maternel ; en conséquence l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'effet du bromazépam sur la fertilité humaine. L'administration quotidienne de bromazépam n'a pas eu d'effet sur la fertilité et la performance reproductrice générale chez le rat.

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, de sédation, d'amnésie, de troubles de la concentration et de troubles de la fonction musculaire.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. Cet effet est majoré si le patient a consommé de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement par le bromazépam, avec les fréquences suivantes :

- Très fréquent (≥ 1/10) ;
- Fréquent (≥ 1/100 à 1/10) ;
- Peu fréquent (≥ 1/1000 à 1/100) ;
- Rare (≥ 1/10 000 à 1/1000) ;

- Très rare (1/10 000) ;
- Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
fréquence indéterminée	Hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke
Affections psychiatriques	
fréquence indéterminée	Etat confusionnel*, désorientation*, perturbations de l'humeur et de l'émotivité, modifications de la libido, pharmacodépendance physique et psychologique (plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement)**, usage abusif de médicaments ou de produits chimiques (plus fréquent chez les personnes abusant de plusieurs autres substances médicamenteuses ou non)**, syndrome de sevrage**
	Dépression
	Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, modifications de la conscience, comportement inapproprié. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les sujets âgés.**
Affections du système nerveux	
fréquence indéterminée	Somnolence (particulièrement chez le sujet âgé)*, céphalées*, sensations vertigineuses*, diminution de la vigilance*, ataxie*, insomnie, tension.
	Amnésie antérograde** (peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, peut être associée à un comportement anormal), troubles de la mémoire.
Affections oculaires	

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables
fréquence indéterminée	Diplopie*
Affections cardiaques	
fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
fréquence indéterminée	Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	
fréquence indéterminée	Nausées*, vomissements*, constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquence indéterminée	Eruption cutanée, prurit, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire*
Affections du rein et des voies urinaires	
fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquence indéterminée	Fatigue*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
fréquence indéterminée	Chutes, fractures***

* Ces phénomènes surviennent essentiellement en début du traitement et disparaissent généralement avec la poursuite du traitement

** voir rubrique 4.4

*** Le risque de chutes et de fractures est majoré en cas de prise concomitante de sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les benzodiazépines entraînent souvent une somnolence, une ataxie, une dysarthrie, un nystagmus. Un surdosage par bromazépam menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer des signes de confusion mentale, une léthargie, des troubles de l'élocution, une absence de réflexe, une apnée, une hypotension, une hypotonie, une dépression cardio-respiratoire, un coma, et exceptionnellement un décès. Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool. Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxications impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

Traitement

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple en administrant du charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance.

Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui diminuent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations.

5. PROPRIETES 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 %.

L'administration de BROMAZEPAM TEVA 6 mg, comprimé quadrisécable avec de la nourriture peut réduire la biodisponibilité du bromazépam. Cependant, la pertinence clinique de cette information n'a pas été établie.

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.

Biotransformation 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-hydroxybenzol) 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.

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 :

Aucune étude pharmacocinétique dédiée n'a été menée. Il n'a pas été collecté de données de pharmacocinétique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Cependant, on note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de carcinogénicité menées chez le rat n’ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène pour le bromazépam.

Le bromazépam ne s’est pas révélé génotoxique lors des tests in vitro et in vivo.

L’administration quotidienne de bromazépam n’a pas eu d’effet sur la fertilité et la performance reproductrice générale chez le rat.

Les études de toxicité sur la reproduction disponibles et conduites par voie orale mettent en évidence une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité post-natale chez le rat à partir de 10 mg/kg/jour, et un effet embryo-fœtolétal chez le lapin à la dose de 50 mg/kg/jour.
L’administration quotidienne de bromazépam n’a pas eu d’effet sur la fertilité et la performance reproductrice générale chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés en tube (polypropylène) muni d’un bouchon (PE).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 379 203 6 0 : 30 comprimés en tube polypropylène.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.