

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

*bromazépam***LEXOMIL ROCHE 6 mg, comprimé-baguette quadriséable**

B/30 (CIP : 34009 317 428 4 5)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	N05BA08 (anxiolytique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes - Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24/06/1974 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription limitée à 12 semaines	
Classification ATC	N	Système nerveux
	N05	Psycholeptiques
	N05B	Anxiolytiques
	N05BA	Dérivés des benzodiazépines
	N05BA08	Bromazéпам

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son avis de réinscription du 07/09/2011, la Commission a considéré que le SMR de LEXOMIL restait important dans les indications de l'AMM.

De plus, dans son dernier avis de réévaluation du 20/05/2015, la Commission a considéré que le SMR des benzodiazépines indiquées dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes (alprazolam, bromazéпам, clobazam, clorazéпate, clotiazéпam, diazéпam, loflazéпate, lorazéпam, nordazéпam, oxazéпam et prazéпam) restait important dans cette indication. La Commission a rappelé que, dès l'instauration d'un traitement par benzodiazéпine, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques d'effets indésirables et de dépendance.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Depuis les dernières évaluations par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 07/01/2016 dans les rubriques « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi », « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « 4.8 Effets indésirables » (cf. tableau comparatif des changements du RCP en annexe).

► Les données de pharmacovigilance présentées par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant le profil de tolérance de ces spécialités :

« Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines et molécules apparentées sont des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes en particulier chez le sujet âgé. Si l'altération des performances cognitives à court terme est reconnue, les données actuelles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'une association entre la prise de benzodiazépines et la survenue de démence.

L'exposition prolongée aux benzodiazépines et molécules apparentées expose à un risque de tolérance pharmacologique et un risque de dépendance psychique et physique.

Les données ne permettent pas de conclure à une différence sur la survenue d'effets indésirables en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits. »¹

04.3 Données d'utilisation

Selon les données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB), le niveau de consommation des benzodiazépines anxiolytiques reste élevé en France (plus de 7 millions de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement en 2014) avec des durées d'utilisation pouvant être prolongées (plusieurs années pour plus de 16 % des patients).

LEXOMIL est l'une des spécialités les plus utilisées avec plus de 2 millions de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement en 2014¹.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

Les benzodiazépines (BZD) doivent être utilisées après échec des autres traitements, notamment après les psychothérapies structurées et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

¹ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 20 mai 2015, relatif à la réévaluation du service médical rendu des benzodiazépines anxiolytiques dans la prise en charge des manifestations anxieuses. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14176_XANAX_PIC_REEVAL_Avis2_CT14176.pdf

(ISRS), dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes associées aux troubles anxieux².

La prescription de BZD doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique à court terme dans un contexte de crise d'angoisse ou d'anxiété de fond. Elle doit toujours être associée à un traitement antidépresseur dans le traitement des dépressions caractérisées ou aux autres traitements spécifiques dans le cas d'autres troubles psychiatriques. Elle sera envisagée en seconde intention dans les troubles anxieux¹.

Traitement du syndrome de sevrage alcoolique

Les benzodiazépines restent le traitement (préventif et symptomatique) de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. Les recommandations ne permettent pas de privilégier l'une des benzodiazépines. Les benzodiazépines à demi-vie longue préviennent le mieux les crises comitiales mais présentent un risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire. En pratique, le choix est adapté à l'état du patient et à l'objectif du traitement (préventif ou symptomatique). Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque le traitement per os est impossible, la voie intraveineuse est utilisée. La durée de traitement par benzodiazépine doit être brève, de l'ordre de 8 à 10 jours^{3,4}.

Dans toutes les indications

Il est à noter qu'un sevrage progressif diminue le risque de rebond à l'arrêt. Outre la dépendance physique et psychique, les autres effets indésirables sont notamment une amnésie antérograde, une baisse de la vigilance, une confusion, des chutes chez le sujet âgé. La durée de traitement maximale préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 07/09/2011 et du 20/05/2015, la place de LEXOMIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 07/09/2011 et du 20/05/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

- ▀ Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ LEXOMIL entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ La prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique à court terme soit dans un contexte de crise aiguë d'angoisse, soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation. Dès l'instauration d'un

² Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care, B.Bandelow et al. - International journal of psychiatry, 2012;16:77-84

³ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, M.Soyka et al. – The world journal of biological psychiatry, 2008; 9(1):6-23

⁴ Guidelines Société française d'alcoologie (SFA) - 2014

traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de LEXOMIL reste important dans cette indication.

5.1.2 Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique

▀ Le délirium tremens et les manifestations du sevrage alcoolique peuvent avoir une évolution fatale s'ils ne sont pas prévenus ou traités.

▀ LEXOMIL entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive ou symptomatique. Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque la voie orale n'est pas possible, chez les patients particulièrement perturbés ou ayant des co-morbidités somatiques, surtout ceux ayant un *delirium tremens*, l'administration d'une benzodiazépine par voie intraveineuse est préférable.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres benzodiazépines.

▀ LEXOMIL est un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de LEXOMIL reste important dans cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, la Commission estime qu'un conditionnement pour un traitement de courte durée (une semaine) serait adapté au traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

▀ Autres demandes

La Commission recommande :

- une meilleure information du public quant aux risques d'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses,
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP
LEXOMIL® 6 mg comprimé-baguettes quadriséables, boîte de 30	
<p>[...]</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité, au principe actif, ou à l'un des autres constituants, - insuffisance respiratoire sévère, - insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie), - myasthénie, - syndrome d'apnée du sommeil. <p>[...]</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mise en garde</u> [...] TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE: L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administrations durant plusieurs semaines.</p> <p>DEPENDANCE: [...] Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension, irritabilité.</p> <p>D'autres symptômes sont plus rares, agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.</p> <p>[...] PHENOMENE DE REBOND/ SEVRAGE Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avaient motivés le traitement par les benzodiazépines et apparentés.</p>	<p>[...]</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité connue aux benzodiazépines, au principe actif, ou à l'un des autres constituants, - insuffisance respiratoire sévère, - insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie), - myasthénie, - syndrome d'apnée du sommeil. <p>[...]</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mise en garde</u> [...] 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.</p> <p>DEPENDANCE: [...] Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété extrême, myalgies, tension, irritabilité, nervosité, confusion. 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.</p> <p>[...] 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.</p> <p>[...] 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</p>

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP
<p>[...] <u>AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES</u> Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.</p> <p><u>TROUBLES DU COMPORTEMENT</u> [...] Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement</p> <p><u>RISQUE D'ACCUMULATION</u> [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>[...] <u>Précautions d'emploi</u> [...] <u>CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</u> 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.</p>	<p>phénomènes de rebond/ sevrage est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.</p> <p>[...] <u>AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES</u> 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).</p> <p><u>REACTIONS PSYCHIATRIQUES ET PARADOXALES</u> [...] Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les sujets âgés.</p> <p><u>RISQUE D'ACCUMULATION</u> [...] 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.</p> <p>[...] <u>UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL / DE DEPRESSEURS DU SNC</u> 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).</p> <p>[...] <u>Précautions d'emploi</u> [...] <u>CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</u> 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</p>

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP
<p><u>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL ET INSUFFISANT HEPATIQUE:</u></p> <p>Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées</u> + Alcool</p> <p>[...]</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u> + 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.</p> <p>Majoration de la dépression centrale. 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.</p>	<p>des tendances suicidaires. Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de première intention des maladies psychotiques.</p> <p><u>DUREE DU TRAITEMENT</u></p> <p>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.</p> <p><u>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL ET INSUFFISANT HEPATIQUE:</u> Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.4). Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'encéphalopathie). [...]</p> <p>[...]</p> <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Interaction pharmacodynamique</u> <u>Associations déconseillées</u> + Alcool [...]</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u> + 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.</p> <p>[...]</p> <p>+ Clozapine Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.</p> <p><u>Interaction pharmacocinétique</u> Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire en cas d'administration du bromazépan avec des médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique CYP3A4, par</p>

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP
<p>[...]</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse.</p> <p>[...]</p> <p>En fin de grossesse, s'il s'avère 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.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillé.</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.</p> <p>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).</p> <p>Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Effets indésirables neuro-psychiatriques</p> <p>• amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque</p>	<p>l'augmentation des taux plasmatiques de bromazépam.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Malgré l'absence de donnée clinique spécifique au bromazépam, de nombreuses données basées sur des études de cohorte indiquent que l'exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse n'est pas associée à un risque accru de malformation majeure. A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse. Certaines études épidémiologiques cas-témoins préliminaires ont toutefois trouvé un risque accru de fentes labiales.</p> <p>Les données indiquent que le risque d'avoir un enfant avec une fente labiale après exposition de la mère aux benzodiazépines est inférieur à 2/1000 contre un taux attendu de fentes labiales d'environ 1/1000 dans la population générale.</p> <p>[...]</p> <p>En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par bromazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des symptômes de sevrage et/ou des signes d'imprégnation précédemment décrits.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Le bromazépam passe dans le lait maternel ; en conséquence l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. <u>Cet effet est majoré si le patient a consommé de l'alcool.</u></p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement par le</p>

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP														
<p>augmentant proportionnellement à la dose,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. <p>Effets indésirables cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ éruptions cutanées, prurigineuses ou non. <p>Effets indésirables généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hypotonie musculaire, asthénie. <p>Effets indésirables oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ diplopie. 	<p>bromazépam, avec les fréquences suivantes :</p> <p>Très fréquent ($\geq 1/10$) ;</p> <p>Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;</p> <p>Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ;</p> <p>Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ;</p> <p>Très rare ($< 1/10\ 000$) ;</p> <p>Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Classe de système d'organe MedDRA</th> <th style="text-align: center;">Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Affections du système immunitaire</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">fréquence indéterminée</td> <td>Hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Affections psychiatriques</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">fréquence indéterminée</td> <td> <p>Etat confusionnel*, trouble affectif*, troubles de la libido, pharmacodépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement)**, usage abusif de médicaments ou de produits chimiques**, syndrome de sevrage**</p> <p>Dépression</p> <p>Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, modifications de la conscience, comportement inapproprié, **</p> <p>Amnésie antérograde** (peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose), troubles de la mémoire</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Affections du système nerveux</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">fréquence indéterminée</td> <td>Somnolence (particulièrement chez le sujet âgé)*, céphalées*, sensations vertigineuses*, diminution de la vigilance*, ataxie*, insomnie, tension</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables	Affections du système immunitaire		fréquence indéterminée	Hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke	Affections psychiatriques		fréquence indéterminée	<p>Etat confusionnel*, trouble affectif*, troubles de la libido, pharmacodépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement)**, usage abusif de médicaments ou de produits chimiques**, syndrome de sevrage**</p> <p>Dépression</p> <p>Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, modifications de la conscience, comportement inapproprié, **</p> <p>Amnésie antérograde** (peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose), troubles de la mémoire</p>	Affections du système nerveux		fréquence indéterminée	Somnolence (particulièrement chez le sujet âgé)*, céphalées*, sensations vertigineuses*, diminution de la vigilance*, ataxie*, insomnie, tension
Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables														
Affections du système immunitaire															
fréquence indéterminée	Hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke														
Affections psychiatriques															
fréquence indéterminée	<p>Etat confusionnel*, trouble affectif*, troubles de la libido, pharmacodépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement)**, usage abusif de médicaments ou de produits chimiques**, syndrome de sevrage**</p> <p>Dépression</p> <p>Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, modifications de la conscience, comportement inapproprié, **</p> <p>Amnésie antérograde** (peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose), troubles de la mémoire</p>														
Affections du système nerveux															
fréquence indéterminée	Somnolence (particulièrement chez le sujet âgé)*, céphalées*, sensations vertigineuses*, diminution de la vigilance*, ataxie*, insomnie, tension														

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP	
	Affections oculaires	
	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***
	<p>* Ces phénomènes surviennent essentiellement en début du traitement et disparaissent généralement avec la poursuite du traitement</p> <p>** voir rubrique 4.4</p> <p>*** 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.</p>	

Annexe : Tableau comparatif des changements du RCP de la spécialité LEXOMIL

Ancien RCP	Nouveau RCP
<p>[...]</p> <p>4.9. Surdosage</p> <p>Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).</p> <p>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.</p> <p>Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.</p> <p>Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, des signes de confusion mentale, une léthargie, des troubles de l'élocution, une absence de réflexe, une apnée, une hypotension, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire et exceptionnellement un décès.</p> <p>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.</p> <p>L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.</p> <p>L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.</p>	<p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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.ansm.sante.fr.</p> <p>4.9. Surdosage</p> <p><u>Symptômes</u></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p><u>Traitement</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 épiléptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations.</p>