

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prazepam EG 10 mg comprimés
Prazepam EG 20 mg comprimés
Prazepam EG 15 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prazepam EG 10 mg comprimés: chaque comprimé contient 10 mg de prazéпам.

Excipient à effet notoire:

Lactose: 119,60 mg

Prazepam EG 20 mg comprimés: chaque comprimé contient 20 mg de prazéпам.

Excipient à effet notoire:

Lactose: 83,80 mg

Prazepam EG 15 mg/ml solution buvable en gouttes: chaque ml contient 15 mg de prazéпам (équivalent à 30 gouttes).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Prazepam EG 10 mg comprimés: Comprimés bleus, ronds, plats, portant une barre de cassure d'un côté.

Prazepam EG 20 mg comprimés: Comprimés blancs, ronds, plats, portant une barre de cassure d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Solution buvable en gouttes

Prazepam EG 15 mg/ml solution buvable en gouttes: Solution bleue caractérisée par une odeur et un goût de menthe et d'anéthol.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'anxiété.

Les benzodiazépines sont indiquées en cas de symptômes sévèrement invalidants ou si ces symptômes donnent lieu à une souffrance extrême pour le patient.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée doit être de 10 à 30 mg/jour, et les doses supérieures jusqu'à 60 mg doivent être réservées aux états anxieux les plus sévères chez des patients psychiatriques.

Cette posologie peut s'administrer en une ou plusieurs prises par 24 heures, par ex.:

- a.) une dose complète le soir ou
- b.) $\frac{1}{4}$ de la dose le matin, $\frac{1}{4}$ le midi et $\frac{1}{2}$ le soir ou
- c.) $\frac{1}{2}$ de la dose le matin et $\frac{1}{2}$ le soir

Patients âgés

Chez les patients âgés ou affaiblis, il est conseillé de débiter le traitement au moyen d'une dose de 10 ou 15 mg de prazépam, répartie sur la journée et de l'augmenter ensuite si cela s'avère nécessaire. Il est généralement possible d'obtenir la réponse thérapeutique au moyen d'une demi dose (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

- *Adolescents (12 à 17 ans)*

Il est conseillé de diminuer la posologie en fonction de l'âge et du poids du patient et de ne pas dépasser une dose de 1 mg par kg de poids corporel par jour.

La dose recommandée doit être de 10 à 30 mg/jour, et les doses supérieures jusqu'à 60 mg doivent être réservées aux états anxieux les plus sévères chez des patients psychiatriques.

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'utilisation de prazépam chez les enfants de moins de 6 ans (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation de benzodiazépines chez les enfants de moins de 6 ans ne pourra s'effectuer qu'après évaluation et sous contrôle d'un médecin spécialiste (neuropédiatre, psychiatre) qui en déterminera la posologie. Dans de nombreux cas, l'administration de benzodiazépines répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée.

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique

Il faut envisager une réduction de la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou une altération légère à modérée de la fonction hépatique.

Mode d'administration

Dans certains cas, l'état de santé du patient peut nécessiter une administration de plus long terme. Dans chaque situation où l'on utilise des benzodiazépines de manière prolongée, le médecin doit réévaluer régulièrement le traitement. Il est conseillé d'être prudent lorsqu'on arrête le traitement.

Il faut envisager une réduction de la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou une altération légère à modérée de la fonction hépatique.

Durée du traitement

Le traitement doit être le plus court possible. Il faut réévaluer régulièrement l'état de santé du patient et réexaminer la nécessité de poursuivre le traitement, en particulier si le patient ne présente aucun symptôme. La durée totale du traitement ne doit normalement pas dépasser 8 à 12 semaines, en incluant la phase de réduction de la dose.

Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la période maximale recommandée; dans ce cas, un médecin doit d'abord réévaluer l'état de santé du patient.

Il faut instaurer le traitement au moyen de la dose minimale recommandée. Il ne faut pas dépasser la dose maximale.

4.3 Contre-indications

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres benzodiazépines.
- Cas de myasthénie grave.
- Enfants de moins de 6 ans; l'utilisation chez les enfants en dessous de 6 ans est réservée à des indications rares et spécifiques, après évaluation et sous contrôle d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre).
- Patients ayant une insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnées du sommeil.
- Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, car leur administration peut précipiter la survenue d'une encéphalopathie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de Prazepam EG est déconseillée dans les affections psychiatriques et les états psychotiques où l'anxiété ne constitue pas l'un des éléments majeurs. Le prazépam ne doit donc être utilisé qu'en tant qu'adjuvant dans les psychoses.

Patients âgés

Une légère somnolence et/ou une réduction des capacités de concentration ainsi qu'une diminution du tonus musculaire peuvent survenir chez les patients âgés ou ayant une faiblesse musculaire.

Chez les patients âgés ou très affaiblis, il est conseillé de débiter le traitement au moyen d'une dose plus faible, par ex. au moyen d'une dose de 10 ou 15 mg de prazépam, répartie sur la journée, et de l'augmenter ensuite si cela s'avère nécessaire.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'utilisation de prazépam chez les enfants de moins de 6 ans.

Les benzodiazépines ne seront pas administrées aux enfants sans évaluation minutieuse de la nécessité d'une telle administration. La durée du traitement sera la plus courte possible. L'utilisation de benzodiazépines chez les enfants en dessous de 6 ans est réservée à des indications rares et spécifiques, après évaluation et sous contrôle d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre) (voir rubrique 4.3 Contre-indications). Chez les enfants de 6 à 18 ans, il est conseillé de diminuer la dose en fonction de l'âge et du poids corporel du patient. Prazepam EG ne sera prescrit aux enfants qu'après évaluation approfondie de l'indication. Il n'existe pas de données cliniques sur l'emploi de Prazepam EG chez les enfants en dessous de 6 ans.

Les enfants sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le SNC et, suite au développement encore incomplet du schéma de métabolisation, la formation de métabolites inactifs peut être impossible ou incomplète.

Insuffisance rénale

Il faut envisager une réduction de la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Il faut envisager une réduction de la dose chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction hépatique. Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère car elles peuvent précipiter une encéphalopathie.

Tolérance

Les benzodiazépines peuvent induire des symptômes de tolérance.

Dépendance

L'administration de benzodiazépines peut donner lieu au développement d'une dépendance physique et psychologique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement.

De plus, ce risque est accru chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de pharmacodépendance. Dès que la personne est devenue physiquement dépendante, l'arrêt brutal du traitement s'accompagne de symptômes de sevrage. Il peut s'agir de céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se manifester: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillements aux extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie.

Anxiété de rebond: lorsqu'on arrête le traitement, un syndrome temporaire peut survenir, au cours duquel les symptômes qui ont donné lieu à la prescription de benzodiazépines réapparaissent sous une forme amplifiée. D'autres réactions peuvent survenir, notamment sautes d'humeur, anxiété ou troubles du sommeil et agitation. Etant donné que le risque de symptômes de sevrage ou de rebond est plus élevé après un arrêt brutal du traitement, on recommande une réduction progressive de la dose.

Interruption progressive du traitement

Il faut clairement détailler la procédure au patient.

En plus de la nécessité d'une phase de réduction progressive de la dose, il faut informer les patients concernant le risque de phénomènes de rebond afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à l'interruption du traitement, même si elle s'effectue de manière progressive.

Il faut informer le patient concernant la nature éventuellement inconfortable de cette période.

Durée du traitement

Le traitement doit être le plus court possible (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »), et sa durée ne doit pas dépasser 8 à 12 semaines, en incluant la phase de réduction progressive de la dose. S'il faut prolonger le traitement au-delà de cette période, il faut réévaluer la situation.

Pour les patients ayant des antécédents de dépendance, voir rubrique « Effets indésirables ».

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde, survenant généralement dans les quelques heures suivant l'ingestion du produit. Pour réduire ce risque, les patients veilleront donc à avoir une période de sommeil ininterrompu de 7 à 8 heures après la prise du médicament (voir également rubrique « Effets indésirables »).

Pour les patients ayant des antécédents de dépendance, voir rubrique « Effets indésirables ».

Epilepsie

Même si des crises d'épilepsie peuvent survenir suite à un arrêt brutal du traitement, ce risque sera probablement plus élevé avec les benzodiazépines ayant une demi-vie courte. Il faut le garder à l'esprit lorsqu'on traite des patients ayant déjà souffert d'épilepsie.

Réactions psychiatriques et paradoxales

On sait que des réactions telles qu'une nervosité, une agitation, une irritabilité, une agressivité, un délire, des accès de colère, des cauchemars, des illusions, des hallucinations, des psychoses, un comportement inapproprié et d'autres effets comportementaux indésirables peuvent survenir lorsqu'on utilise des benzodiazépines. Si ces réactions paradoxales surviennent, il faut interrompre le traitement par Prazepam EG. La survenue de ces réactions est plus probable chez les enfants et les patients âgés.

Les benzodiazépines ne sont pas indiquées dans le traitement primaire des troubles psychotiques.

Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées en monothérapie dans le traitement de la dépression ou de l'anxiété associée à une dépression (car elles peuvent déclencher la survenue d'un suicide chez ces patients).

Alcool

Il faut utiliser les benzodiazépines avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de pharmacodépendance. Concernant la prise concomitante d'alcool, voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ».

Risque de l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Prazepam EG et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Prazepam EG avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Prazepam EG en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible (voir aussi la recommandation posologique générale dans la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins (lorsque d'application) d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Patients atteints d'affections respiratoires

Vu le risque de dépression respiratoire sévère, on recommande une dose plus faible chez les patients ayant des affections respiratoires chroniques non spécifiques ou une insuffisance respiratoire. Voir rubrique « Contre-indications ».

Lactose

Prazepam EG contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Il est déconseillé d'utiliser Prazepam EG en même temps que d'autres substances ayant une action dépressive sur le SNC (par ex. phénothiazines, narcotiques, anesthésiques, anticonvulsifs, antihistaminiques sédatifs, barbituriques, IMAO, antidépresseurs, antipsychotiques, hypnotiques,

anxiolytiques/sédatifs, analgésiques et alcool). La prise simultanée d'alcool est déconseillée. La prise simultanée du produit avec l'alcool peut potentialiser l'effet sédatif, ce qui peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prise simultanée d'analgésiques narcotiques peut également amplifier la sensation d'euphorie, ce qui augmente la dépendance psychologique.

Opioïdes

L'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Prazepam EG avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déresseurs du système nerveux central. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'acide valproïque semble accroître le risque de psychoses.

L'utilisation concomitante de cimétidine et/ou d'oméprazole augmente les concentrations plasmatiques des benzodiazépines.

On a décrit des interactions pharmacocinétiques dont l'impact clinique n'est pas totalement connu, entre plusieurs benzodiazépines et les médicaments suivants: barbituriques, rifampicine, phénytoïne, contraceptifs oraux, isoniazide et disulfirame.

Les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP450 peuvent réduire le métabolisme du prazépam et augmenter le potentiel de toxicité.

La théophylline contrecarre l'effet pharmacologique des benzodiazépines.

Les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux de substitution peuvent augmenter les effets du prazépam car ils inhibent le métabolisme oxydatif et augmentent donc les concentrations sériques des benzodiazépines administrées simultanément et subissant une oxydation. Il faut surveiller les patientes sous contraception orale afin de détecter toute augmentation éventuelle des effets du prazépam.

Il est conseillé d'être prudent lorsqu'on administre simultanément des benzodiazépines et la clozapine car elles peuvent induire des effets déresseurs additionnels sur le SNC. Chez des patients recevant la clozapine simultanément ou après le traitement par benzodiazépines, on a rarement observé une confusion sévère, une hypotension et une dépression respiratoire. Chez les patients traités simultanément par clozapine, il faut administrer une dose initiale de benzodiazépine équivalant à la moitié de la dose normale jusqu'à l'obtention d'une expérience suffisante avec ce patient.

Lorsqu'on administre simultanément la buprénorphine et le prazépam, le risque d'une dépression respiratoire potentiellement fatale augmente. Il faut donc évaluer attentivement la balance bénéfices/risques de cette association et il faut informer le patient concernant la nécessité de respecter les doses prescrites.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'administration de benzodiazépines est déconseillée en cas de suspicion de grossesse, de grossesse établie et pendant l'allaitement.

Grossesse

Lorsqu'on prescrit le prazépam à une femme en âge de procréer, il faut conseiller à la femme d'informer son médecin si elle souhaite devenir enceinte ou si elle est déjà enceinte, afin que le médecin puisse décider d'interrompre le traitement.

Les études réalisées à ce jour avec le prazépam n'ont pas encore établi s'il existe un risque de malformations congénitales lorsqu'on utilise ce produit pendant la grossesse. Etant donné que les indications ne sont que rarement d'urgence vitale, il est préférable de ne pas administrer le prazépam pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les enfants des mères ayant pris des benzodiazépines pendant la grossesse peuvent présenter des malformations. Lorsqu'on administre le produit pour des raisons médicales pendant la dernière partie de la grossesse ou pendant l'accouchement, une hypothermie, une hypotonie et une dépression respiratoire peuvent se développer chez le nouveau-né. Etant donné que les nourrissons issus de mères ayant pris des benzodiazépines pendant la grossesse peuvent développer une dépendance physique, des symptômes de sevrage peuvent survenir pendant le développement postnatal.

Allaitement

L'administration de prazépam est déconseillée pendant l'accouchement et pendant l'allaitement en raison du risque d'hypotonie, d'hypothermie et même de symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Les benzodiazépines traversent la barrière foeto-placentaire et s'éliminent dans le lait maternel.

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

En fonction de la sensibilité individuelle imprévisible aux benzodiazépines, les patients peuvent développer une somnolence et/ou une réduction des capacités de concentration, une amnésie, une altération de la concentration et de la fonction musculaire ainsi qu'une diminution du tonus musculaire et un ralentissement des réflexes. Ces réactions peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si le temps de sommeil est insuffisant, le risque d'altération de la vigilance peut augmenter (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Il est donc conseillé d'être prudent quand le patient conduit un véhicule ou utilise des machines dangereuses, en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont résumés dans le tableau suivant, par système et par fréquence. On définit les fréquences de la manière suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) et très rare ($< 1/10.000$).

CSO MedDRA	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Très rare $< 1/10.000$
Affections psychiatriques		confusion, rêves anormaux			
Affections du système nerveux	somnolence	vertiges, abrutissement, ataxie, céphalées, tremblements, troubles de l'élocution	syncope		

CSO MedDRa	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1.000, < 1/100	Rare ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Très rare < 1/10.000
Affections oculaires		vue trouble			
Affections cardiaques		palpitations			
Affections gastro-intestinales		sécheresse buccale, plaintes gastro-intestinales variées			
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		diaphorèse, éruption cutanée	Prurit		choc anaphylactique
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgies	œdème des pieds		
Affections du rein et des voies urinaires			plusieurs symptômes génitaux et urinaires		
Affections des organes de reproduction et du sein				troubles menstruels, ovulatoires et sexuels	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, asthénie			

Les effets indésirables suivants sont typiques des benzodiazépines. Ils surviennent la plupart du temps au début du traitement et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. Une réduction de la dose peut soulager les symptômes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie, faiblesse musculaire, modifications de la libido, sensation d'ébriété.

Affections du système nerveux

Peu fréquent: altération de l'état de conscience, troubles de la mémoire (en particulier chez les patients âgés), possibilité de réactions paradoxales (en particulier chez les patients âgés et chez les enfants, par ex. augmentation de l'insomnie, agressivité, agitation, augmentation de l'anxiété et crises d'épilepsie), irritabilité, diminution de la vigilance, confusion.

De rares affections psychiatriques, telles qu'une dépersonnalisation, une psychose, des émotions figées ou des réactions paradoxales, peuvent survenir suite à des fluctuations rapides des taux sanguins de benzodiazépines.

Fréquence indéterminée: La prudence est de rigueur particulièrement chez les patients âgés (risque de chute), en raison de l'effet myorelaxant des benzodiazépines.

Affections hépatobiliaires

Cholestase et ictère (rare).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dépression respiratoire chez les patients souffrant d'une affection respiratoire chronique non spécifique.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Agranulocytose (rare).

Affections oculaires

Diplopie.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque augmente avec l'augmentation de la dose. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dépression

Une dépression préexistante peut devenir apparente pendant le traitement par benzodiazépines.

Réactions psychiatriques et paradoxales

Une agitation, une irritabilité, une agressivité, un délire, des accès de colère, des cauchemars, des hallucinations, des psychoses, un comportement inapproprié et d'autres effets comportementaux sont des réactions connues d'un traitement par benzodiazépines ou par des produits de type benzodiazépine. Ces réactions peuvent être relativement sévères et leur survenue est plus probable chez les patients âgés.

Dépendance

L'administration de benzodiazépines (même aux doses thérapeutiques) peut donner lieu au développement d'une dépendance physique. L'arrêt du traitement peut donc induire un effet de sevrage ou de rebond (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Une dépendance psychologique peut également se développer. On a rapporté des cas d'abus de benzodiazépines.

L'utilisation prolongée peut indéniablement causer une dépendance physique et psychologique.

La demi-vie du métabolite actif du prazépam étant très longue dans le sang, le risque de survenue de symptômes de sevrage est relativement faible. Les symptômes pouvant survenir suite à un arrêt brutal d'un traitement prolongé par benzodiazépines incluent: humeur fluctuante, anxiété (extrême) ou troubles du sommeil, agitation, convulsions, tremblements, crampes musculaires et abdominales, vomissements, sueurs, céphalées, douleur musculaire, tension, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie.

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 site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en benzodiazépines incluent: fatigue pouvant s'accompagner d'une ataxie, incapacité à coordonner les mouvements et confusion.

Comme dans tous les cas de surdosage, il faut envisager l'éventualité d'une prise simultanée d'autres substances. Un surdosage en benzodiazépines associé à la prise d'alcool, d'une autre médication ou en présence d'une maladie sous-jacente, peut s'avérer potentiellement fatal.

En cas d'absorption de doses importantes, il faut induire des vomissements s'ils ne surviennent pas spontanément, réaliser immédiatement un lavage gastrique ou administrer du charbon activé et surveiller les fonctions vitales du patient de manière adéquate.

Si le patient souffre d'une hypotension (même si c'est peu probable), il faut la contrôler en administrant une injection de bitartrate de L-noradrénaline ou de médicaments vasopresseurs (par ex. bitartrate de métaraminol).

En cas d'intoxication sévère s'accompagnant d'un coma, le flumazénil est un antagoniste spécifique des récepteurs aux benzodiazépines, pouvant être utilisé comme adjuvant des mesures de réanimation. L'utilisation de flumazénil en antidote est contre-indiquée dans les cas suivants: prise d'antidépresseurs tricycliques, administration concomitante de médicaments induisant des crises d'épilepsie, anomalies de l'ECG telles qu'un allongement de l'intervalle QRS ou de l'intervalle QT (suggérant la prise concomitante d'antidépresseurs tricycliques). Il faut suivre les patients traités par flumazénil pendant une période déterminée après le traitement en cas de réapparition d'une sédation, d'une dépression respiratoire ou de tout autre effet résiduel lié aux benzodiazépines. Le médecin doit être attentif au risque de convulsions lorsqu'on associe le flumazénil aux benzodiazépines, en particulier chez les utilisateurs de benzodiazépines de long terme ou en cas de surdosage en antidépresseurs cycliques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anxiolytiques, code ATC: N05BA11.

Mécanisme d'action

Le prazépam est un dérivé des benzodiazépines. Les benzodiazépines agissent sur les régions limbiques, thalamiques et hypothalamiques du SNC et sont capables de produire le niveau requis de dépression du SNC, notamment une sédation, une hypnose, une relaxation des muscles squelettiques et une activité anticonvulsive. Des données récentes indiquent que les benzodiazépines agissent par stimulation du complexe GABA (acide gamma-aminobutyrique)-récepteur aux benzodiazépines. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur agissant sur des sous-types spécifiques de récepteurs désignés par GABA-A et GABA-B. Le GABA-A est le principal sous-type de récepteur du SNC et on suppose qu'il intervient dans les actions anxiolytiques et sédatives.

On pense que les sous-types spécifiques de récepteurs aux benzodiazépines (BNZ) sont couplés aux récepteurs GABA-A. On a observé trois types de récepteurs BNZ dans le SNC et dans d'autres tissus; les récepteurs BNZ₁ sont situés dans le cervelet et dans le cortex cérébral, les récepteurs BNZ₂ sont situés dans le cortex cérébral et dans la moelle épinière et les récepteurs BNZ₃ sont situés dans les tissus périphériques. On suppose que l'activation du récepteur BNZ₁ intervient dans le sommeil, tandis que le récepteur BNZ₂ favorise la relaxation musculaire, l'activité anticonvulsive, la coordination motrice et la mémoire.

Les benzodiazépines se lient aux récepteurs BNZ₁ et BNZ₂, ce qui stimule les effets du GABA. Contrairement aux barbituriques, qui augmentent les réponses GABA en prolongeant le temps d'ouverture

des canaux à chlorures, les benzodiazépines stimulent les effets du GABA en augmentant l'affinité du GABA pour le récepteur GABA. La liaison du GABA au site du récepteur induit l'ouverture du canal à chlorures, donnant lieu à une hyperpolarisation de la membrane cellulaire empêchant toute excitation ultérieure de la cellule.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption/biotransformation

Après l'absorption, on ne retrouve pratiquement pas de prazépam dans le sang. Le métabolite obtenu par transformation enzymatique est le N-désalkylprazépam. Il est responsable de l'activité pharmacodynamique du produit.

Le N-désalkylprazépam se lie fortement aux protéines plasmatiques, la fraction libre étant d'environ 3,5%. Les concentrations plasmatiques maximales de ce métabolite sont atteintes après 4 à 6 heures et la demi-vie moyenne est de l'ordre de +/- 65 heures.

Elimination

L'excrétion de ce métabolite s'effectue principalement par voie rénale, sous forme de 3-hydroxyprazépam glucuronide et d'oxazépam.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Néanmoins, chez le rat, l'administration orale d'une dose de 10 mg de prazépam/kg augmentait la fréquence d'hydrops fœtal et d'anomalies squelettiques au niveau de la queue, et induisait une réduction du poids corporel et du poids de la plupart des organes internes les plus importants chez les descendants. Chez le lapin, on n'a observé aucune anomalie congénitale avec des posologies orales de prazépam comprises entre 5 et 50 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Prazepam EG 10 mg comprimés

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Indigotine Laque (E132)

Prazepam EG 20 mg comprimés

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale

Prazepam EG 15 mg/ml solution buvable en gouttes

Propylèneglycol
Ether monoéthylique de diéthylèneglycol
Saccharine sodique

Polysorbate 80
Menthol
Anéthol
Bleu patenté V (E131)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Gouttes: Prazepam EG 15 mg/ml solution buvable en gouttes doit être utilisé dans les 30 jours suivant la première ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Prazepam EG 10 mg comprimés: 20, 30, 40, 50 et 60 comprimés emballés dans des plaquettes (Alu/PVC).

Prazepam EG 20 mg comprimés: 20, 50 et 60 comprimés emballés dans des plaquettes (Alu/PVC).

Prazepam EG solution buvable en gouttes: 20 ml de solution emballés dans un flacon compte-gouttes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Prazepam EG 10 mg comprimés: BE342842

Prazepam EG 20 mg comprimés: BE342851

Prazepam EG 15 mg/ml solution buvable en gouttes: BE342867

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

Date de première autorisation: 8 juin 2009

Date de dernier renouvellement: 23 juin 2014

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2019

Date de mise à jour du texte: 02/2019