

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lysanxia 10 mg comprimés
Lysanxia 20 mg comprimés
Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lysanxia 10 mg comprimés : chaque comprimé contient 10 mg de prazépam.
Lysanxia 20 mg comprimés : chaque comprimé contient 20 mg de prazépam.
Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes : chaque ml contient 15 mg de prazépam (équivalent à 15 gouttes).

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé de 10 mg contient 93,73 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de 20 mg contient 83,80 mg de lactose monohydraté.
Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 746 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Lysanxia 10 mg comprimés sont des comprimés blancs, légèrement convexes, ronds avec une barre de sécabilité sur une face.

Lysanxia 20 mg comprimés sont des comprimés blancs, plats, ronds avec une barre de sécabilité sur une face.

Solution buvable en gouttes.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes est une solution limpide bleue.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'anxiété.

Les benzodiazépines sont indiquées en cas de trouble sévère, invalidant ou responsable d'une souffrance extrême pour le patient.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement. Par conséquent, il convient d'utiliser la dose et la durée efficaces les plus faibles et de réévaluer fréquemment la nécessité de poursuivre le traitement (voir rubrique 4.4).

L'arrêt brutal ou la diminution rapide de la dose de prazépam après une utilisation continue peut provoquer des réactions de sevrage, susceptibles d'engager le pronostic vital. Afin de réduire le risque de réactions de sevrage, l'arrêt du prazépam ou la diminution posologique doit se faire de façon progressive (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

Dans de nombreux cas, l'administration de benzodiazépines ne répond qu'à un besoin occasionnel ou transitoire et sera donc de courte durée.

L'état du patient nécessite parfois une administration plus longue. L'administration prolongée de benzodiazépines nécessite une réévaluation régulière de leur utilité par le médecin.

La prudence est de mise lors de l'arrêt du traitement. Une diminution de la posologie sera prise en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Le traitement doit être aussi court que possible. Le patient doit être réévalué régulièrement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée, en particulier si le patient ne présente plus de symptômes. La durée totale du traitement ne doit généralement pas dépasser 8 à 12 semaines, procédure d'arrêt progressif comprise.

Dans certains cas, une prolongation au-delà de la période maximale de traitement peut s'avérer nécessaire ; si tel est le cas, elle ne doit pas avoir lieu sans réévaluation de l'état du patient avec une expertise particulière.

Posologie

Le traitement doit être débuté avec la dose la plus faible recommandée. La dose maximale ne doit pas être dépassée.

La posologie sera comprise entre 10 et 60 mg de prazépam par jour en fonction de la réponse thérapeutique du patient.

Cette posologie peut être administrée en une ou plusieurs prises par 24 heures.

- p. ex. a) une dose le soir ou
 b) 1/4 de dose le matin, 1/4 de dose le midi et 1/2 dose le soir ou
 c) 1/2 dose le matin et 1/2 dose le soir.

Patients âgés

Chez les personnes âgées ou très affaiblies, il est conseillé de débiter le traitement par une dose de 10 ou 15 mg de prazépam répartie sur la journée et de l'augmenter ensuite si nécessaire.

Population pédiatrique

Adolescents (12 à 17 ans)

En dessous de 18 ans, il est conseillé d'adapter la posologie en fonction de l'âge et du poids du patient, en ne dépassant pas 1 mg par kg de poids et par jour.

Enfants

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. Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol. Le propylène glycol peut induire des effets indésirables chez les enfants âgés de moins de 5 ans (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients avec antécédents d'hypersensibilité à d'autres benzodiazépines.
- En cas de myasthénie grave.
- Enfants de moins de 6 ans. L'utilisation chez les enfants de moins 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'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque dû à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Lysanxia et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés tels que Lysanxia avec les opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire Lysanxia de façon concomitante avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi recommandation générale de dosage à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis pour les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce cadre, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aides-soignants (le cas échéant) d'être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Lysanxia est déconseillé dans les troubles psychiatriques et les états psychotiques où l'anxiété ne constitue pas un des éléments majeurs. Par conséquent, le prazépam ne sera utilisé que comme adjuvant dans les psychoses.

Patients âgés

Une légère somnolence et/ou une diminution de la capacité de concentration, ainsi qu'un abaissement du tonus musculaire peuvent se manifester chez les personnes âgées ou chez celles qui ont une musculature affaiblie. Chez les personnes âgées ou très affaiblies, il est conseillé de débiter le traitement par une dose faible, p. ex. 10 ou 15 mg de prazépam, répartie sur la journée, et de l'augmenter ensuite si nécessaire.

Les benzodiazépines, comme beaucoup d'autres produits présentant un risque de sédation et/ou de faiblesse musculaire, doivent être utilisées avec prudence chez les patients âgés, étant donné que les chutes dans cette population peuvent avoir des conséquences graves.

Population pédiatrique

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). 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. Lysanxia ne sera prescrit aux enfants qu'après évaluation approfondie de l'indication. Il n'existe pas de données cliniques sur l'emploi de Lysanxia 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.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol (E 1520). L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Insuffisants rénaux

Une diminution de la posologie sera envisagée pour les patients dont la fonction rénale est déficiente.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol (E 1520). Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë) et une insuffisance rénale aiguë lors de l'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol.

Insuffisants hépatiques

Une diminution de la posologie sera envisagée pour les patients dont la fonction hépatique est déficiente. Les benzodiazépines ne sont pas indiquées chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère car elles peuvent précipiter une encéphalopathie.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol (E 1520). Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'une dysfonction hépatique lors de l'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol.

Tolérance

Une tolérance aux benzodiazépines peut se développer en cas de traitement continu.

Dépendance

La prise de benzodiazépines peut mener au développement d'une dépendance physique et psychique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est en outre plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de pharmacodépendance.

Réactions de sevrage

Une fois la dépendance installée, l'arrêt brutal du traitement ou la diminution rapide de la posologie s'accompagne de symptômes de manque. Il peut s'agir de céphalées, convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, nausées, transpiration excessive, diarrhée, perte d'appétit, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, insomnie, agitation, dysphorie, sensations vertigineuses, vertige, confusion et irritabilité. Les signes et symptômes de sevrage aigu plus sévères, notamment les réactions pouvant engager le pronostic vital, comprennent: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillements aux extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, mouvements involontaires, agitation, palpitations, tachycardie, attaques de panique, réflexes hyperactifs, perte de la mémoire à court terme, hyperthermie, delirium tremens, dépression, hallucinations, manie, psychose, crises d'épilepsie et suicidalité.

Insomnie rebond et anxiété : à l'arrêt du traitement peut survenir un syndrome passager, dans lequel les symptômes qui ont conduit à prescrire une benzodiazépine réapparaissent sous une forme amplifiée. D'autres réactions peuvent survenir, notamment sautes d'humeur, anxiété ou troubles du sommeil et agitation. Vu que le risque de phénomène de manque ou rebond est plus important après l'arrêt brutal du traitement, une diminution progressive des doses est recommandée.

Toxicomanie

La toxicomanie constitue un risque connu pour les benzodiazépines, et les patients doivent être surveillés en conséquence lorsqu'ils reçoivent du prazépam. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet de détournements. Des décès liés à des surdosages ont été rapportés lorsque les benzodiazépines étaient consommées avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment des opioïdes, d'autres benzodiazépines, de

l'alcool et/ou des substances illicites. Ces risques doivent être pris en compte lors de la prescription ou de la délivrance du prazépam. Pour réduire ces risques, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et de conseiller les patients sur la conservation et l'élimination appropriées afin d'éviter tout détournement du médicament non utilisé (par exemple, par des amis ou des parents).

Durée du traitement

La durée du traitement sera la plus courte possible (voir rubrique 4.2) en fonction de l'indication, mais elle ne dépassera pas 4 semaines pour l'insomnie et 8 à 12 semaines en cas d'anxiété, en ce comprise la phase de dégression posologique. La prolongation du traitement au-delà de ce délai sera subordonnée à une réévaluation de la situation.

Pour les patients ayant des antécédents d'accoutumance, lire la rubrique 4.8.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde, qui survient généralement quelques heures après l'ingestion du produit. Pour réduire ce risque, les patients veilleront donc à avoir une période de sommeil ininterrompue de 7 à 8 heures après la prise du médicament (voir également rubrique 4.8).

Pour les patients avec antécédents d'accoutumance, voir rubrique 4.8.

Réactions psychiatriques et paradoxales

En cas d'apparition de réactions paradoxales, il est conseillé d'adapter la posologie voire d'arrêter le traitement.

Bien que l'apparition de crises épileptiques puisse se produire suite à l'interruption soudaine du traitement, ce risque sera probablement plus important avec les benzodiazépines à courte demi-vie; toutefois, on tiendra compte de cet élément pour le traitement des patients déjà épileptiques.

Des réactions telles qu'agitation, irritabilité, agressivité, delirium, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux sont des réactions connues lors d'un traitement par benzodiazépines. Si c'est le cas, Lysanxia doit être interrompu. Ces réactions risquent davantage de se produire chez les enfants et les patients âgés.

Les benzodiazépines ne sont pas indiquées pour le traitement primaire des affections psychotiques. Les benzodiazépines ne seront pas utilisées en monothérapie pour le traitement de la dépression ou de l'anxiété associée à la dépression (chez les patients chez qui un certain degré de dépression accompagne l'anxiété, des tendances suicidaires peuvent se présenter et des mesures de protection peuvent être nécessaires). La plus petite quantité possible de médicament doit chaque fois être disponible pour le patient.

Alcool

Les benzodiazépines seront utilisées avec une extrême prudence chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de pharmacodépendance.

Les patients doivent être mis en garde contre la prise simultanée d'alcool et d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central pendant le traitement par prazépam étant donné que le prazépam a un effet déprimeur sur le système nerveux central (voir aussi rubrique 4.5).

Patients avec affections respiratoires

Une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant une affection respiratoire chronique non-spécifique ou une insuffisance respiratoire en raison du risque de dépression respiratoire sévère. Voir la rubrique 4.3.

L'utilisation de benzodiazépines peut accentuer les troubles neuromusculaires (voir rubrique 4.3).

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Propylène glycol

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol (E 1520) (voir rubrique 2). L'administration de propylène glycol à la population pédiatrique, aux patients dont la fonction rénale ou hépatique est déficiente, aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas (voir rubrique 4.4 Population pédiatrique, Insuffisants rénaux et Insuffisants hépatiques et rubrique 4.6 Grossesse et Allaitement).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par millilitre de solution buvable en gouttes, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

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

Il est déconseillé d'utiliser Lysanxia simultanément avec d'autres substances possédant une action dépressive sur le système nerveux central (comme p.ex. : phénothiazines, narcotiques, anesthésiques, antihistaminiques sédatifs, barbituriques, inhibiteurs de la M.A.O., antidépresseurs, antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, analgésiques et alcool). L'ingestion simultanée d'alcool n'est pas recommandée. L'effet sédatif peut être potentialisé par la prise simultanée avec l'alcool, ce qui affecte la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Avec les analgésiques narcotiques, une amplification de l'euphorie peut également se produire, ce qui a pour effet d'accroître la dépendance psychique.

Opioides

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés tels que Lysanxia avec les opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison de l'effet dépressif additif sur le SNC. Le dosage et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limités (voir rubrique 4.4).

L'utilisation simultanée de benzodiazépines avec l'acide valproïque semble augmenter le risque de psychoses.

L'utilisation simultanée de cimétidine et/ou d'oméprazole augmente la concentration plasmatique des benzodiazépines.

Des interactions pharmacocinétiques, dont l'impact clinique n'est pas tout à fait clair, ont été décrites entre plusieurs benzodiazépines et les médicaments suivants : barbituriques, rifampicine, phénytoïne, contraceptifs oraux, isoniazide et disulfiram.

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

La théophylline antagonise l'effet pharmacologique des benzodiazépines.

Les contraceptifs oraux ainsi que les traitements hormonaux de substitution peuvent augmenter les effets du prazépam car ils inhibent le métabolisme oxydatif, augmentant ainsi les concentrations sériques des benzodiazépines administrées simultanément qui subissent une oxydation. Les patientes sous contraceptif oral seront surveillées afin de détecter une augmentation éventuelle des effets du prazépam.

La prudence s'impose lors de l'administration de benzodiazépines en même temps que la clozapine car elles peuvent entraîner des effets dépressifs du SNC supplémentaires. Confusion sévère, hypotension et dépression respiratoire ont été rarement observées chez les patients recevant la clozapine en même temps ou après un traitement par benzodiazépine. Les patients traités simultanément par clozapine recevront une dose initiale de benzodiazépine d'environ la moitié de la dose usuelle jusqu'à obtention d'une expérience suffisante avec le patient.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de benzodiazépines n'est pas recommandée en cas de grossesse suspectée ou confirmée et pendant l'allaitement.

Grossesse

Lorsque le prazépam est prescrit à une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie d'informer son médecin si elle souhaite devenir enceinte ou si elle est enceinte, pour que le médecin puisse décider d'interrompre le traitement.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du prazépam chez la femme enceinte. Cependant, les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Lysanxia n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les données concernant le risque de malformation congénitales lorsque les benzodiazépines sont utilisées pendant la grossesse sont contradictoires. Certaines études indiquent que l'exposition in utero (en général pendant le premier trimestre) peut être associée à des malformations. L'administration chronique pendant le dernier trimestre peut être associée avec un retard de croissance intra-utérine. L'utilisation pendant le dernier trimestre ou pendant l'accouchement est associée avec des complications néonatales, y compris le syndrome de détresse respiratoire, le syndrome du bébé mou (hypotonie, léthargie et difficultés de succion) et le syndrome de sevrage (tremblements, irritabilité, hypertonicité, diarrhée/vomissements et succion vigoureuse).

Etant donné que les enfants dont la mère a utilisé des benzodiazépines pendant la grossesse, peuvent développer une dépendance physique, des symptômes de manque peuvent apparaître au cours du développement postnatal. Si des benzodiazépines sont utilisées pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant un traitement aux benzodiazépines, la patiente doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol (voir rubrique 4.4). Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, le propylène glycol peut traverser le placenta et peut atteindre le fœtus. En conséquence, l'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol à la femme enceinte doit être considérée au cas par cas.

Allaitement

L'administration du prazépam est déconseillée pendant l'accouchement et l'allaitement, par suite du risque d'hypotonie, d'hypothermie et même de symptômes d'abstinence chez le nouveau-né.

Les benzodiazépines traversent la barrière foeto-placentaire et sont excrétées dans le lait maternel. Les enfants de patientes qui ont pris des benzodiazépines durant la grossesse peuvent présenter des malformations. Quand le produit est administré pour raisons médicales durant la dernière partie de la grossesse ou pendant l'accouchement, une hypothermie, une hypotonie et une dépression respiratoire peuvent apparaître chez le nouveau-né. Dans la mesure où les nourrissons dont la mère a pris des benzodiazépines pendant la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique, des symptômes de manque peuvent survenir au cours du développement postnatal.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes contient du propylène glycol (voir rubrique 4.4). Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, le propylène glycol a été observé dans le lait et peut être absorbé oralement par le nouveau-né. En conséquence, l'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol à la femme qui allaite doit être considérée au cas par cas.

Fertilité

L'administration du prazépam à des doses élevées a provoqué une diminution de la fécondité des rats males probablement dû à un retard de la spermatogenèse. Chez le rat, une diminution de la fécondité et de l'accouplement aux femelles a également été observée (voir rubrique 5.3).

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

En fonction de la sensibilité individuelle imprévisible vis-à-vis des benzodiazépines, on peut observer une somnolence et/ou une diminution de la capacité de concentration, une amnésie, une altération de la concentration et de la fonction musculaire ainsi qu'un abaissement du tonus musculaire et un ralentissement des réflexes. Ces effets peuvent agir sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si le temps de sommeil est insuffisant, le risque d'altération de la vigilance peut augmenter (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose donc lorsque le patient conduit un véhicule ou manipule des engins dangereux, surtout en début de traitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquent	confusion, rêves animés
	Fréquence indéterminée	toxicomanie (voir rubrique 4.4), pharmacodépendance (voir rubrique 4.4)
<i>Affections du système nerveux</i>	Très fréquent	somnolence pendant la journée
	Fréquent	vertiges, hyperactivité, sensations ébrieuses, ataxie, maux de tête, tremblements, élocution difficile
	Peu fréquent	syncope
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent	vue trouble
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	palpitations
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	sécheresse de la bouche, diverses plaintes gastro-intestinales
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	diaphorèse, rash cutané transitoire (très rarement anaphylaxie)
	Peu fréquent	prurit allergique
<i>Affections musculo-squelettiques</i>	Fréquent	arthralgie
	Peu fréquent	pieds enflés
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Peu fréquent	troubles urogénitaux divers

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	fatigue, asthénie
	Fréquence indéterminée	syndrome de sevrage médicamenteux (voir rubrique 4.4)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Rare	troubles menstruels et ovulatoires, troubles sexuels
	Très rare	gynécomastie
<i>Investigations</i>	Peu fréquent	Pression sanguine diminuée, anomalie du test de la fonction hépatique, augmentation du poids

Les effets indésirables suivants sont typiques des benzodiazépines. Ils surviennent essentiellement en début de traitement et disparaissent généralement avec la poursuite du traitement.

Une diminution de la posologie pourrait y remédier.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, faiblesse musculaire, modifications de la libido.

Affections du système nerveux :

Moins fréquemment : troubles de la mémoire (surtout chez les personnes âgées), possibilité de réactions paradoxales (surtout chez les personnes âgées et chez les enfants, p.ex. insomnie accrue, augmentation de l'agressivité, agitation, anxiété accrue et crises épileptiques), irritabilité, vigilance réduite, confusion.

Des troubles psychiatriques rares, tels que dépersonnalisation, dépression, paranoïa, émotions figées ou réactions paradoxales, peuvent se manifester suite à des fluctuations rapides de concentrations sanguines de benzodiazépines.

Affections hépatobiliaires : cholestase et ictère (exceptionnel).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire chez des patients souffrant d'une affection respiratoire chronique non-spécifique.

Affections hématologiques et du système lymphatique : exceptionnellement agranulocytose.

Affections oculaires : diplopie.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, avec une augmentation du risque en fonction de la dose. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression préexistante peut se révéler lors du traitement sous benzodiazépines.

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles qu'agitation, irritabilité, agressivité, delirium, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux sont des réactions connues lors d'un traitement par benzodiazépines ou par des produits de type benzodiazépines. Elles peuvent être relativement graves et risquent davantage de se produire chez les enfants et les patients âgés.

Dépendance

L'utilisation (même aux doses thérapeutiques) peut entraîner le développement d'une dépendance physique: l'arrêt du traitement peut induire des phénomènes de sevrage ou rebond (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychologique peut apparaître. Des cas de prise abusive de benzodiazépines ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

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 :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Les symptômes de surdosage avec des benzodiazépines sont : fatigue accompagnée ou non d'ataxie, incoordination des mouvements et confusion.

Comme dans tout cas de surdosage, il faut tenir compte de l'éventualité que d'autres substances aient été prises simultanément.

Un surdosage aux benzodiazépines simultanément avec la prise d'alcool, d'une autre médication ou avec l'existence d'une pathologie sous-jacente, peut provoquer une situation menaçante pour la vie.

En cas d'absorption de fortes doses, il faut provoquer le vomissement s'il ne survient pas spontanément, procéder immédiatement à un lavage gastrique évacuateur ou à l'administration de charbon de bois activé et assurer efficacement le contrôle des fonctions vitales.

Si une hypotension (bien qu'improbable) apparaît, elle sera contrôlée par l'injection de vasopresseurs (ex: bitartrate de L-noradrénaline ou bitartrate de métaraminol).

Le flumazénil, un antagoniste spécifique des récepteurs des benzodiazépines, est indiqué dans l'inversion partielle ou totale des effets sédatifs des benzodiazépines et peut être utilisé, en cas de surdosage avéré ou suspecté par une benzodiazépine, comme adjuvant aux mesures de réanimation dans les cas d'intoxication grave avec coma.

L'utilisation de flumazénil comme antidote est contre-indiquée dans les cas suivants :

- prise d'antidépresseurs tricycliques
- utilisation concomitante de médicaments induisant des crises d'épilepsie
- anomalies ECG telles qu'allongement de l'intervalle QRS ou de l'intervalle QT (suggérant la prise concomitante d'antidépresseurs tricycliques).

Les patients traités par flumazénil doivent être suivis pendant une période déterminée après le traitement pour réapparition de sédation, dépression respiratoire ou tout autre effet résiduel des benzodiazépines. Le médecin devra être attentif au risque de convulsions lors d'association avec un traitement au flumazénil, particulièrement chez les utilisateurs de benzodiazépines à long terme ou en cas de surdosage aux 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 à hauteur des régions limbiques, thalamiques et hypothalamiques du SNC et sont capables de produire le niveau requis de dépression du SNC, notamment sédation, hypnose, relaxation des muscles squelettiques et activité anticonvulsivante. Des données récentes indiquent que les benzodiazépines agissent par stimulation du complexe du récepteur acide gamma-aminobutyrique (GABA)-benzodiazépine. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui agit sur des sous-types de récepteurs précis désignés par GABA-A et GABA-B. Le GABA-A est le principal sous-type de récepteur du SNC et il est supposé intervenir dans les actions des anxiolytiques et des sédatifs.

On pense que les sous-types spécifiques des récepteurs des benzodiazépines (BNZ) sont couplés aux récepteurs GABA-A. On observe trois types de récepteurs BNZ dans le SNC et dans d'autres tissus ; les récepteurs BNZ₁ sont situés dans le cervelet et le cortex cérébral, les récepteurs BNZ₂ dans le cortex cérébral et la moelle épinière et les récepteurs BNZ₃ dans les tissus périphériques. L'activation du récepteur BNZ₁ est supposée gérer le sommeil tandis que le récepteur BNZ₂ favorise la relaxation musculaire, l'activité anticonvulsivante, la coordination motrice et la mémoire. Les benzodiazépines se lient indifféremment aux récepteurs BNZ₁ et BNZ₂, ce qui en fin de compte stimule les effets du GABA. À la différence des barbituriques qui augmentent les réponses GABA en prolongeant le temps d'ouverture des canaux à chlorure, 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 entraîne l'ouverture du canal à chlorure, avec pour résultat une membrane cellulaire hyperpolarisée qui empêche toute excitation ultérieure de la cellule.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption/Biotransformation

Après résorption, on ne retrouve pratiquement pas de prazépam dans le sang. Le métabolite, obtenu par transformation enzymatique, est le N-désalkylprazépam. Celui-ci est responsable de l'activité pharmacodynamique du produit. Le N-désalkylprazépam est fortement lié aux protéines plasmatiques, la fraction libre comptant pour environ 3,5 %. Le pic de concentration plasmatique de ce métabolite est obtenu au bout de 4 à 6 heures et la demi-vie moyenne est de l'ordre de +/- 65 heures.

Élimination

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le prazépam administré pendant la grossesse a provoqué des avortements chez les lapins aux doses de ≥ 25 mg/kg, et des décès chez les rats ainsi que des décès et malformations chez leurs fœtus aux doses de ≥ 1000 mg/kg. Les effets tératogènes chez les rats et les avortements chez les lapins se sont produits respectivement à des doses de 162 fois et 8 fois la dose chez l'homme sur base de la surface corporelle.

Le prazépam a diminué la fécondité chez les rats mâles aux doses de 1000 mg/kg, probablement à cause d'un retard de la spermatogenèse, et une diminution de la fécondité et de l'accouplement a été observée chez les rats femelles aux doses de > 80 mg/kg.

Dans une étude périnatale et post-natale chez les rats, l'administration de prazépam aux doses de > 25 mg/kg a augmenté la mortalité de la progéniture.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lysanxia 10 mg comprimés:

Lactose monohydraté – cellulose microcristalline – amidon de maïs – stéarate de magnésium - silice colloïdale anhydre.

Lysanxia 20 mg comprimés:

Lactose monohydraté – cellulose microcristalline – amidon de maïs – stéarate de magnésium - silice colloïdale anhydre.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes:

Propylène glycol - éthyl diéthylène glycol – saccharine sodique – polysorbate 80 – levomenthol – anéthol-bleu patenté V - azote.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C).

Les comprimés et la solution buvable en gouttes de Lysanxia gardent leur activité jusqu'à la date indiquée sur l'emballage après la mention 'EXP'.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lysanxia 10 mg comprimés: emballages de 20 et 50 comprimés sécables en plaquettes aluminium/PVC pour administration orale.

Lysanxia 20 mg comprimés: emballages de (20 et) 50 comprimés sécables en plaquettes aluminium/PVC pour administration orale.

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes: flacon de 20 ml de solution buvable en gouttes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles.

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lysanxia 10 mg comprimés: BE113005

Lysanxia 20 mg comprimés: BE120967

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes: BE145844

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

Date de première autorisation :

Lysanxia 10mg comprimés: 01/07/1979

Lysanxia 20mg comprimés: 13/09/1982

Lysanxia 15 mg/ml solution buvable en gouttes: 20/12/1988

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2025