

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bromazepam EG 6 mg comprimés
Bromazepam EG 12 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromazepam EG 6 mg comprimés: Chaque comprimé contient 6 mg de bromazépam.
Bromazepam EG 12 mg comprimés: Chaque comprimé contient 12 mg de bromazépam.

Excipient à effet notoire:

Bromazepam EG 6 mg comprimés: Chaque comprimé contient 89,20 mg de lactose.
Bromazepam EG 12 mg comprimés: Chaque comprimé contient 83,88 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME FARMACEUTIQUE

Comprimé

Bromazepam EG 6 mg tabletten:
Des comprimés blancs, ronds et convexes portant une barre de cassure d'un côté.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Bromazepam EG 12 mg tabletten:
Des comprimés roses, ronds et convexes portant une barre de cassure d'un côté.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Etats d'anxiété nécessitant un traitement médicamenteux.

L'emploi des benzodiazépines n'est indiqué que lorsque les troubles sont sévères, handicapants ou s'ils soumettent l'individu à une détresse extrême.

Lexotan est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans.
L'emploi de benzodiazépines chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue), qui déterminera lui-même la dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose doit être adaptée individuellement. Le traitement doit commencer avec de faibles doses, qui doivent être augmentées progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Le traitement doit être aussi court que possible. Une réévaluation régulière de l'état de santé du patient et de la nécessité de continuer le traitement s'impose, surtout si le patient ne présente pas de

symptômes. En général, la durée du traitement ne dépassera pas les 8 à 12 semaines incluant la période de diminution progressive de la posologie.

Dans d'autres cas, l'état de santé du malade peut nécessiter une administration à plus long terme. En cas d'administration à long terme, le médecin doit régulièrement réévaluer l'utilité du traitement pour chaque patient individuellement.

La posologie varie de 3 x 1,5 mg à 3 x 12 mg par jour, en fonction de la sensibilité de chaque patient et de la sévérité de son affection.

Adultes:

La dose moyenne est de 12 mg par jour, répartie en 3 mg le matin, 3 mg à midi et 6 mg le soir.

La posologie pour les enfants, les personnes âgées et les patients débilisés doit être fixée avec précaution en fonction de leur réponse clinique individuelle aux psychotropes.

Patients âgés et débilisés:

La dose moyenne est réduite.

Population pédiatrique:

L'administration de Bromazepam EG est déconseillée chez les enfants de moins de 6 ans.

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans est réservée à des indications rares et spécifiques. Elle est décidée par un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue, anesthésiste, spécialiste en soins intensifs) et se fait sous sa surveillance.

Chez les enfants de plus de 6 ans, la dose initiale moyenne est de 0,05 mg - 0,1 mg/kg/jour, jusqu'à, le cas échéant, 0,2 - 0,3 mg/kg/jour ou plus dans certains cas particuliers.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, la posologie doit être réduite.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

Bromazepam EG ne peut être administré aux patients présentant:

- hypersensibilité au bromazepam, à d'autres benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- insuffisance respiratoire grave et hypercapnie chronique
- insuffisance hépatique grave (Les benzodiazépines ne sont pas indiquées dans le traitement des patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave, étant donné qu'ils peuvent causer une encéphalopathie)
- myasthénie grave
- syndrome des apnées du sommeil.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Amnésie (perte de mémoire):

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Cette réaction se révèle habituellement quelques heures après la prise du produit. Celle-ci peut survenir lorsque des doses thérapeutiques plus élevées (documentées à 6 mg) sont utilisées, le risque augmentant à doses plus importantes. Par conséquent, afin de réduire ce risque, les patients s'assureront qu'ils seront en mesure d'avoir un sommeil ininterrompu de plusieurs heures.

Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié (voir aussi rubrique 4.8).

Des réactions psychiatriques et paradoxales:

L'utilisation de benzodiazépines et de substances analogues peut s'accompagner de réactions paradoxales, telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, augmentation de la fréquence des crises épileptiques, inadéquation et autres altérations du comportement peuvent accompagner l'usage des benzodiazépines (voir rubrique 4.8). Si ces réactions se produisent, le traitement sera arrêté.

Les réactions susmentionnées sont plus susceptibles d'apparaître chez les enfants et les personnes âgées.

Durée du traitement:

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne dépassera pas les 8 à 12 semaines, y compris la diminution progressive de la posologie. Une administration de plus longue durée impliquera une réévaluation de la situation.

Il peut être utile d'informer le patient au début du traitement que ce dernier sera de durée limitée et d'expliquer précisément comment la posologie sera progressivement diminuée. De plus, il est important d'informer le patient de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de réduire l'anxiété liée à ces symptômes s'ils apparaissent lors de l'arrêt du traitement.

Lorsqu'un patient utilise des benzodiazépines de longue durée d'action, il est important de le prévenir du passage à une benzodiazépine de courte durée d'action, étant donné l'apparition possible de symptômes d'abstinence.

Usage concomitant d'alcool / de dépresseurs du système nerveux central:

L'usage concomitant du bromazépam avec de l'alcool et/ou des dépresseurs du système nerveux central sera évité. Un tel usage a le potentiel d'augmenter les effets cliniques du bromazépam pouvant inclure une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.9).

Risque de l'utilisation concomitante d'opioïdes:

L'utilisation concomitante de Bromazepam 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 Bromazepam 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 Bromazepam 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).

Antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie:

Bromazepam EG sera utilisé avec extrême prudence chez les patients avec un antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Le patient sera contrôlé régulièrement afin de minimiser la dose et/ou la fréquence d'administration et de prévenir le surdosage dû à l'accumulation.

Lorsque des benzodiazépines sont utilisées, des symptômes d'abstinence peuvent se développer en passant à une benzodiazépine avec une demi-vie d'élimination considérablement plus courte.

Tolérance:

En cas d'administrations répétées durant quelques semaines, une perte de l'efficacité des effets des benzodiazépines peut se produire.

Groupes de patients spécifiques:

Chez les patients atteints de myasthénie grave auxquels Bromazepam EG est prescrit, il y a lieu d'être prudent en raison de la faiblesse musculaire préexistante.

Population pédiatrique

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées chez les enfants, sauf si la nécessité en a été étroitement vérifiée: la durée du traitement sera limitée au minimum.

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans est réservée à des indications rares et spécifiques. Elle est décidée par le spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue, anesthésiste, spécialiste en soins intensifs) et se fait sous sa surveillance.

Les enfants sont particulièrement sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central. Chez les enfants, le développement incomplet du métabolisme du corps peut empêcher la formation de métabolites inactifs ou la rendre incomplète.

Patients âgés

Chez les personnes âgées, une dose inférieure sera administrée.

Patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique

Une dose plus faible est également recommandée aux patients souffrant d'une insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Patients souffrant d'insuffisance cardiaque

La prudence s'impose en cas d'administration de Bromazepam EG à des patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique

Les benzodiazépines ne sont pas indiquées dans le traitement des patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave, étant donné que ces patients peuvent développer une encéphalopathie.

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, la posologie doit être réduite. Dans les traitements à long terme, il est recommandé de contrôler la formule sanguine et la fonction hépatique.

Utilisation chez les patients atteints de psychose

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de base des psychoses.

En cas de dépression

Les benzodiazépines ne seront pas utilisées seules pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression (risque de précipiter ces patients vers le suicide).

Le bromazepam sera donc utilisé avec prudence et la taille de la prescription sera limitée chez les patients présentant les signes et symptômes d'un trouble dépressif ou suicidaire.

Utilisation chez les patients ayant déjà présenté une dépendance à la drogue ou l'alcool

Chez les patients avec des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, les benzodiazépines seront uniquement prescrites avec une précaution particulière (voir rubrique 4.5).

En cas d'épilepsie

En raison du risque de crise d'épilepsie en cas d'arrêt brutal d'un traitement aux benzodiazépines, l'administration de ces médicaments impose une attention particulière chez les patients épileptiques.

Dépendance:

L'utilisation de benzodiazépines peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces produits (voir rubrique 4.8). Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est aussi plus grand chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Une fois que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brusque du traitement sera accompagné de symptômes d'abstinence. Ceux-ci peuvent consister en céphalées, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion et irritabilité. Dans des cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie (augmentation de l'acuité auditive, parfois accompagnée d'une sensation de douleur), engourdissement et picotement des

extrémités, hypersensibilité à la lumière, aux bruits et aux contacts physiques, hallucinations ou crises épileptiques (voir rubrique 4.8).

Rebond d'insomnie et anxiété: Un syndrome transitoire au cours duquel réapparaissent plus intensément les symptômes qui ont conduit au traitement par une benzodiazépine, peut survenir lors de l'arrêt du traitement. Elle peut être accompagnée d'autres réactions incluant les changements d'humeur, l'anxiété ou les troubles du sommeil et la nervosité. Etant donné que le risque des phénomènes d'abstinence ou de rebond est plus grand après l'arrêt brusque du traitement, il est recommandé que la posologie soit diminuée graduellement.

Excipients

Bromazepam EG contient du lactose. 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.

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

Pour plus d'information, veuillez également lire le RCP des médicaments utilisés de façon concomitante avec Bromazepam EG.

Interactions pharmacodynamiques

Les benzodiazépines peuvent renforcer l'effet en cas d'utilisation concomitante avec l'alcool. La prise concomitante d'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Le bromazepam sera utilisé avec prudence lorsqu'il est combiné avec d'autres déprimeurs du système nerveux central. En cas d'utilisation concomitante avec les antipsychotiques (neuroleptiques), les anxiolytiques/sédatifs, quelques antidépresseurs, les opioïdes, les médicaments antiépileptiques et les H1-antihistaminiques sédatifs, l'effet sédatif sur le système nerveux central peut être renforcé.

Une attention particulière sera faite avec des médicaments déprimant la fonction respiratoire comme les opioïdes (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution), notamment chez les personnes âgées.

L'utilisation simultanée d'acide valproïque accroît le risque de psychoses.

La théophylline peut contrecarrer l'effet sédatif des benzodiazépines.

Opioïdes:

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

Interactions pharmacocinétiques

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire lorsque le bromazepam est administré avec des médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique CYP3A4 en augmentant les taux plasmatiques de bromazepam.

La co-administration de bromazepam avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéase, certains macrolides ou le jus de pamplemousse) sera faite avec prudence et une réduction substantielle de la dose considérée. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une augmentation de l'euphorie peut également se produire, conduisant à une augmentation de la dépendance psychique à la drogue.

La co-administration de fluvoxamine, un inhibiteur du CYP1A2, entraîne une augmentation significative de l'exposition au bromazepam (ASC, 2,4 fois) et de la demi-vie d'élimination (1,9 fois).

La dose de bromazépam sera réduite de moitié pour éviter des effets indésirables.

La co-administration de cimétidine, un inhibiteur de plusieurs CYP, et probablement du propranolol, peut prolonger la demi-vie d'élimination du bromazépam par une clairance considérablement réduite (avec la cimétidine: réduction de 50%).

Le cisapride peut conduire à une augmentation temporaire des effets du bromazépam par une augmentation du taux de résorption.

Le bromazépam n'induit pas les enzymes hépatiques oxydantes aux doses thérapeutiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'aucune donnée clinique spécifique ne soit disponible pour le bromazépam, une grande quantité de données basées sur des études de cohorte indiquent que l'exposition aux benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure.

Cependant, certaines études épidémiologiques ont trouvé un risque accru de fente labio-palatine. Les données indiquent que le risque d'avoir un enfant avec une fente labio-palatine après exposition aux benzodiazépines maternelles est inférieur à 2/1000 par rapport à un taux attendu de tels défauts de l'ordre de 1/1000 dans la population générale.

Le traitement à haute dose par des benzodiazépines, au cours du deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse, a révélé une diminution de mouvements fœtaux actifs et une variabilité du rythme cardiaque fœtal.

Lorsque le traitement doit être administré pour des raisons médicales au cours de la dernière partie de la grossesse, même à faible dose, le syndrome du bébé flasque comme hypotonie axiale, troubles de la succion conduisant à une mauvaise prise de poids, peut être observée. Ces signes sont réversibles, mais ils peuvent durer de 1 jusqu'à 3 semaines, selon la demi-vie du produit. A doses élevées, une dépression respiratoire ou de l'apnée et de l'hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né.

En outre, les symptômes de sevrage néonataux avec hyperexcitabilité, agitation et tremblements peuvent être observés quelques jours après la naissance, même si aucun syndrome du bébé flasque n'a été observé.

Compte tenu de ces données, l'utilisation du bromazépam pendant la grossesse peut être envisagée, si les indications thérapeutiques et la posologie sont strictement respectées.

Si le traitement par bromazépam est nécessaire au cours de la dernière partie de la grossesse, des doses élevées seront évitées et les symptômes de sevrage et/ou le syndrome du bébé flasque seront surveillés chez des nouveau-nés.

Allaitement

Comme le bromazépam passe dans le lait maternel, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'effet de bromazépam sur la fertilité humaine. L'administration quotidienne de bromazépam par voie orale n'a eu aucun effet sur la fertilité et la performance reproductrice générale de rats.

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

Sédation, amnésie et altération de la faculté de concentration et de la fonction musculaire peuvent exercer une influence défavorable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Dans le cas

d'une trop courte durée de sommeil, le risque d'une diminution de la vigilance est plus élevé (voir rubrique 4.5). Cet effet est renforcé si le patient a bu de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapporté pendant le traitement par bromazépam avec les fréquences suivantes: 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classe de système d'organes	Effets indésirables
Affections cardiaques	
fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque y compris arrêt cardiaque
Affections oculaires	
fréquence indéterminée	Diplopie*
Affections gastro-intestinales	
fréquence indéterminée	Nausée*, vomissement*, constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquence indéterminée	Fatigue*
Affections du système immunitaire	
fréquence indéterminée	Hypersensibilité, choc anaphylactique, œdème de Quincke
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
fréquence indéterminée	Chutes, fractures***
Affections psychiatriques	
fréquence indéterminée	Etat confusionnel*, trouble émotionnel*, troubles de la libido, dépendance au médicament**, abus**, syndrome d'abstinence** Dépression Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agression, délire, accès de colère, augmentation de la fréquence des crises épileptiques, cauchemars, hallucinations, symptômes psychotiques, inadéquation et autres altérations du comportement** Amnésie antérograde**, troubles de la mémoire
Affections du rein et des voies urinaires	
fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses	
fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire*
Affections du système nerveux	
fréquence indéterminée	Somnolence*, céphalées*, étourdissements*, vigilance réduite*, ataxie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
fréquence indéterminée	Dépression respiratoire
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
fréquence indéterminée	Rash, prurit, urticaire
Affections hépatobiliaires	

fréquence indéterminée	Taux élevé de transaminases, jaunisse
------------------------	---------------------------------------

- * Ces phénomènes surviennent principalement au début du traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite de celui-ci.
- ** Voir rubrique 4.4
- *** Le risque de chutes et de fractures est augmenté chez les patients qui prennent des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Des cas isolés de dyscrasies sanguines ont été rapportés bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi. Quoique cela n'ait pas encore été démontré pour Bromazepam EG, il existe pour les benzodiazépines en général la possibilité de survenue d'une agranulocytose.

Affections des organes de reproduction et du sein:

Comme avec toute benzodiazépine, on pourrait observer de très rares cas de gynécomastie, de troubles menstruels, de l'ovulation et d'anaphylaxie.

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

Symptômes

Les benzodiazépines causent communément somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus. Un surdosage de bromazepam constitue rarement un danger mortel, mais peut conduire à une aphasie, une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Le coma, s'il survient, dure habituellement quelques heures, mais peut être prolongé et cyclique, particulièrement chez les personnes âgées. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus sérieux chez les patients avec une maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déprimeurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Surveillez les signes vitaux du patient et instituez des mesures de support selon l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment nécessiter un traitement symptomatique pour les effets cardiorespiratoires ou les effets sur le système nerveux central.

De plus, l'absorption sera empêchée en utilisant une méthode appropriée, par exemple, un traitement dans les 1-2 heures avec du charbon activé. Si le charbon activé est utilisé, la protection des voies respiratoires est impérative pour les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être considéré, cependant ce n'est pas une mesure de routine.

Si la dépression du système nerveux central est sévère, envisagez l'utilisation de flumazénil (Anexate®), un antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci sera seulement administré sous surveillance étroite. Il a une demi-vie courte (approximativement 1 heure), c'est pourquoi les patients sous Flumazénil nécessiteront un monitoring après que ses effets aient disparu.

Le flumazénil est à utiliser avec extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil des convulsions (par ex., les antidépresseurs tricycliques).

Référez-vous au résumé des caractéristiques du produit de Flumazenil (Anexate®) pour plus d'informations sur l'utilisation correcte de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: benzodiazépines, code ATC: N05BA08

Bromazepam EG appartient à la classe des benzodiazépines. Les benzodiazépines ont des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Les actions centrales des benzodiazépines sont obtenues par une amplification de la neurotransmission GABAergique au niveau des synapses inhibitrices. En présence de benzodiazépines, l'affinité du récepteur GABA pour le neurotransmetteur est améliorée grâce à la modulation allostérique positive entraînant une augmentation de l'action du GABA libéré sur le flux d'ions chlorure transmembranaire post-synaptique.

A faibles doses, Bromazepam EG réduit sélectivement la tension et l'anxiété. A hautes doses, des propriétés sédatives et myorelaxantes apparaissent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après la prise orale de Bromazepam EG, la concentration plasmatique maximale est atteinte après 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue des comprimés de bromazepam est de 60%.

La nourriture peut diminuer la biodisponibilité du bromazepam.

Distribution

La biodisponibilité du produit inchangé est de 84% en moyenne. La liaison aux protéines plasmatiques de Bromazepam EG est de 70% en moyenne. Les partenaires de liaison sont l'albumine et l' α -1-glycoprotéine acide. Le volume de distribution est d'environ 50 litres.

Élimination

La demi-vie d'élimination du bromazepam est d'environ 20 heures et la clairance d'élimination d'environ 40 ml/min. Le métabolisme est la voie d'élimination clé du médicament. Les métabolites sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme conjuguée. La récupération urinaire de bromazepam intact n'est que de 2% et celle des glucuroconjugués de 3-hydroxy-bromazepam et 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)pyridine est respectivement de 27% et 40% de la dose administrée.

Linéarité/non-linéarité

Pendant l'administration de doses multiples de bromazepam, l'ampleur de l'absorption reste constante des concentrations à l'état d'équilibre prévisibles sont observées et confirment une cinétique linéaire du médicament.

Biotransformation

Bromazepam EG est métabolisé par le foie. Aucun métabolite avec une demi-vie plus longue que la molécule-mère n'est formé. En quantité : deux métabolites dominent quantitativement: le 3-hydroxybromazepam dont la contribution à l'effet pharmacologique est mineure et le 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)-pyridine (inactive). Ces deux métabolites sont principalement excrétés sous forme conjuguée par les urines. Le bromazepam est métabolisé au moins en partie par le cytochrome P450 (CYP450). Cependant, les isoenzymes CYP spécifiques impliquées n'ont pas été identifiées. Néanmoins, les observations qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (itraconazole) et un inhibiteur modéré du CYP2C9 (fluconazole) n'avaient pas d'effets sur la pharmacocinétique du bromazepam, suggèrent que ces isoenzymes ne sont pas impliquées dans une large mesure. L'interaction prononcée avec la fluvoxamine (voir rubrique 4.5) pointe une coparticipation du CYP1A2.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Personnes âgées

Les personnes âgées peuvent présenter des concentrations plasmatiques significativement plus élevées, un volume de distribution plus faible, une augmentation de la fraction libre, une clairance inférieure et donc aussi une demi-vie d'élimination prolongée. Ceci indique que les concentrations à l'état

d'équilibre du bromazépam à tout niveau de doses données seront en moyenne près de 2 fois plus élevées chez un sujet âgé par rapport à un individu plus jeune.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bromazepam EG 6 mg comprimés:

Lactose
Amidon pré-gélatinisé
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Bromazepam EG 12 mg comprimés:

Lactose
Amidon pré-gélatinisé
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

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

Plaquettes en PVC-Al contenant 50, 60, 90 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Bromazepam EG 6 mg comprimés: BE131896
Bromazepam EG 12 mg comprimés: BE131905

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

Date de première autorisation: 17 septembre 1985
Date de dernier renouvellement: 09 mai 2012

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

Date d'approbation du texte: 09/2018
Date de mise à jour du texte: 08/2018