

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **APO-BROMAZEPAM**

Comprimés de bromazépan

Comprimés, 1.5 mg, à 3 mg et à 6 mg

Norme Apotex

Anxiolytique – sédatif

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario) M9L 1T9

Date de révision :
18 octobre 2022

N° de contrôle de la présentation : 267486

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ...	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	18
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
TOXICOLOGIE.....	22
RÉFÉRENCES.....	24
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 25

APO-BROMAZEPAM

Comprimés de bromazépan

1.5 mg, à 3 mg et à 6 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 1.5 mg, 3 mg et 6 mg	<p>Comprimés à 1.5 mg : amidon, cellulose microcristalline, lactose monohydraté et stéarate de magnésium,</p> <p>Comprimés à 3 mg : amidon, cellulose microcristalline, encre laque de calcium D&C rouge n° 7, lactose monohydraté, laque d'aluminium D&C rouge n° 30, 30 %, stéarate de magnésium.</p> <p>Comprimés à 6 mg : amidon, cellulose monocristalline (PH102), lactose monohydraté, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, 16 %, laque d'aluminium FCF bleu brillant 12 %, oxyde de fer, stéarate de magnésium</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-BROMAZEPAM (bromazépan) est utile en traitement de courte durée pour le soulagement symptomatique des manifestations d'anxiété excessive chez les patients atteints de névrose d'angoisse.

Personnes âgées :

On doit éviter une utilisation prolongée d'APO-BROMAZEPAM chez les personnes âgées. Une surveillance attentive est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Enfants :

APO-BROMAZEPAM n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à d'autres benzodiazépines, à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients ou l'une des composantes de son emballage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Myasthénie grave
- Insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique**)
- Insuffisance respiratoire grave
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Glaucome à angle étroit

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Abus du médicament, toxicomanie et dépendance

L'utilisation de benzodiazépines, y compris APO-BROMAZEPAM, peut entraîner un emploi abusif et détourné du médicament, une dépendance physique et des symptômes de sevrage. Un emploi abusif et détourné peut mener à un surdosage ou à la mort, particulièrement si les benzodiazépines sont associées à d'autres médicaments, tels que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer les risques pour chaque patient avant de prescrire APO-BROMAZEPAM;
- Surveiller tous les patients de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections;
- APO-BROMAZEPAM doit être conservé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Sevrage

Les benzodiazépines comme APO-BROMAZEPAM peuvent causer des symptômes de sevrage graves qui pourraient mettre la vie en danger.

- Ne pas interrompre l'administration d'APO-BROMAZEPAM d'un seul coup ou réduire rapidement la dose du médicament;
- Mettre fin au traitement par APO-BROMAZEPAM en réduisant la dose graduellement tout en exerçant une surveillance étroite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance**)

Risques liés à l'usage concomitant d'opioïdes

L'usage concomitant d'APO-BROMAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation

profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Usage concomitant d'opioïdes**).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Limiter au minimum requis la posologie et la durée du traitement.
- Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Les benzodiazépines sont indiquées uniquement quand le trouble anxieux est marqué, invalidant ou source de détresse extrême.

L'emploi d'APO-BROMAZEPAM (bromazépan) est déconseillé dans les cas de troubles dépressifs ou de psychose.

Une amnésie antérograde peut survenir lors de l'utilisation des benzodiazépines à des doses thérapeutiques, et être associée à un comportement inapproprié. Le risque d'apparition de cet effet augmente aux doses plus élevées (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Usage concomitant d'alcool et de médicaments déprimeurs du SNC

L'emploi concomitant d'APO-BROMAZEPAM et d'alcool et/ou de médicaments déprimeurs du SNC est à éviter. Un tel emploi concomitant peut entraîner une intensification des effets cliniques d'APO-BROMAZEPAM, incluant possiblement une sédation grave ainsi qu'une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement significative susceptible d'entraîner le coma ou le décès (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **SURDOSAGE**).

Il convient d'aviser les patients d'éviter la consommation d'alcool et d'autres médicaments déprimeurs du SNC pendant un traitement par APO-BROMAZEPAM.

- **Usage concomitant d'opioïdes** : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-BROMAZEPAM, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort. Compte tenu de ces risques, ces médicaments ne doivent être prescrits en concomitance que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles (voir l'encadré sur les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'usage concomitant d'opioïdes; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses graves**).

Des études observationnelles ont montré que l'usage concomitant d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente davantage le risque de mortalité liée aux médicaments que l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable avec l'utilisation concomitante d'autres déprimeurs du SNC et de benzodiazépines.

Si l'on décide de prescrire APO-BROMAZEPAM en concomitance avec des opioïdes, il faut les

prescrire pour la plus courte période possible et à la plus faible dose efficace. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, prescrire APO-BROMAZEPAM à une dose initiale plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis l'ajuster graduellement en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce une analgésie opioïde chez un patient qui reçoit déjà un traitement par APO-BROMAZEPAM, prescrire une dose initiale d'analgésique opioïde plus faible que d'habitude, puis l'ajuster graduellement selon la réponse clinique. Surveiller de près les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir **SURDOSAGE**).

Patients et soignants doivent être avertis des risques de dépression respiratoire et de sédation liés à l'utilisation concomitante d'APO-BROMAZEPAM et d'opioïdes.

Aviser les patients de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes tant que les effets de l'usage concomitant d'opioïdes n'ont pas été déterminés.

Dépendance/tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, tel APO-BROMAZEPAM, peut mener à l'abus, au mésusage, à l'accoutumance, à la dépendance physique (y compris la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage ou la mort, en particulier si les benzodiazépines sont prises avec d'autres médicaments, comme des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente de pair avec la dose et la durée de l'emploi, mais une dépendance peut survenir même en cas d'utilisation brève aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles de l'usage de substances (y compris l'alcool).

- Discutez des risques du traitement avec le patient et envisagez la possibilité de recourir à une autre option thérapeutique qu'APO-BROMAZEPAM (notamment à un traitement non pharmacologique).
- Avant de prescrire APO-BROMAZEPAM, évaluez soigneusement le risque d'abus, de mésusage et d'accoutumance chez chaque patient, en tenant compte de ses problèmes de santé et des médicaments qu'il prend déjà. Chez les personnes sujettes aux troubles d'utilisation de substances, APO-BROMAZEPAM ne doit être administré que si son emploi est jugé nécessaire sur le plan médical et, le cas échéant, il doit être utilisé avec extrême prudence et sous étroite surveillance.
- APO-BROMAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose efficace et pour la plus courte période possible.
- Les signes et symptômes d'abus et de mésusage doivent être surveillés périodiquement chez tous les patients qui reçoivent des opioïdes. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble de l'usage de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter adéquatement, afin que sa dépendance puisse être prise en charge.

Sevrage

Les benzodiazépines, tel APO-BROMAZEPAM, peuvent produire des symptômes de sevrage

allant de légers à graves ou même potentiellement mortels en cas d'interruption brusque du traitement ou de réduction rapide de la posologie. D'autres facteurs peuvent précipiter des symptômes de sevrage, par exemple la substitution d'une benzodiazépine à courte durée d'action à une benzodiazépine à longue durée d'action, la diminution des concentrations sanguines du médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque est plus élevé en cas d'administration de fortes doses et/ou d'utilisation prolongée, mais un sevrage peut également survenir en cas d'utilisation brève aux doses thérapeutiques recommandées.

Les symptômes de sevrage peuvent commencer à se manifester quelques heures à quelques semaines après l'interruption du traitement, voire pendant une réduction graduelle de la posologie. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme ils ressemblent souvent à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de distinguer ces symptômes d'une récurrence du problème de santé du patient.

Les symptômes de sevrage graves ou engageant le pronostic vital comprennent la catatonie, le delirium tremens, la dépression, des effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), des idées de meurtre, la manie, la psychose, les crises épileptiques (y compris l'état de mal épileptique) ainsi que des idéations et des comportements suicidaires.

Crampes abdominales, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou attaques de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements sont d'autres symptômes de sevrage pouvant survenir, auxquels s'ajoute la possibilité d'une anxiété ou d'une insomnie de rebond.

- On doit éviter d'interrompre le traitement brusquement et, même s'il n'est que de courte durée, on doit y mettre fin graduellement en réduisant la posologie peu à peu, sous étroite surveillance.
- La réduction posologique doit être adaptée à chaque patient particulier. Une attention spéciale doit être accordée aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- Si un patient a des symptômes de sevrage, songer à reporter la réduction graduelle de la posologie ou à augmenter la dose de la benzodiazépine à sa valeur antérieure avant de procéder à la diminution progressive de la dose.
- Informez les patients du danger que présentent une interruption brusque du traitement, une réduction rapide de la posologie ou une substitution de médicament.
- Insistez sur l'importance de consulter son professionnel de santé pour mettre fin au traitement de manière sécuritaire.
- Les patients qui éprouvent des symptômes de sevrage devraient tenter d'obtenir une aide médicale sans tarder.

(Voir l'encadré sur les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Accoutumance, abus et mésusage, Sevrage; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**)

Anxiété de rebond

Caractérisée par un retour en force des symptômes ayant motivé le traitement par APO-BROMAZEPAM, une anxiété de rebond peut survenir lors de l'interruption du traitement. Ce syndrome transitoire peut être accompagné d'autres réactions, notamment de variations d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation. Le risque de symptômes de sevrage et d'anxiété de rebond étant plus élevé si l'arrêt du traitement a lieu soudainement, il est préférable de ne pas interrompre l'administration d'APO-BROMAZEPAM brusquement mais plutôt de mettre fin au traitement en réduisant la dose quotidienne graduellement, quand bien même il s'agirait d'un traitement de courte durée.

Chutes et fractures

On a signalé des cas de chutes et de fractures chez les patients prenant des benzodiazépines. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs en concomitance (y compris les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées ou affaiblies.

Intolérance au lactose

Le lactose monohydraté est un ingrédient non médicinal d'APO-BROMAZEPAM. Par conséquent, les rares patients qui ont des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Système nerveux

Conduite d'un véhicule et activités dangereuses

Étant donné que le bromazépam exerce un effet dépressur sur le système nerveux central, il convient d'inciter les patients à s'abstenir de conduire un véhicule, d'utiliser des machines dangereuses ou de s'engager dans d'autres activités dangereuses exigeant de la vigilance et une bonne coordination motrice. La sédation, l'amnésie et la perturbation de la fonction musculaire pourraient avoir un effet négatif sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Cet effet est accru si le patient a consommé de l'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il faut éviter de conduire, d'utiliser des machines ou de s'engager dans d'autres activités dangereuses tout au long du traitement ou du moins pendant les premiers jours. Cette décision doit être prise avec le médecin du patient et devrait s'appuyer sur la réponse du patient au traitement et à la posologie utilisée. Il faut aussi mettre en garde les patients contre l'emploi simultané d'alcool et d'autres médicaments dépressur du SNC pendant un traitement par APO-BROMAZEPAM.

Facultés mentales

Troubles mentaux et émotionnels

Il faut tenir compte de la présence possible de tendances suicidaires chez les patients atteints d'un trouble émotionnel et de la nécessité éventuelle d'appliquer des mesures de protection et d'instaurer un traitement approprié sans tarder.

L'emploi des benzodiazépines peut entraîner des réactions paradoxales telles qu'énervement, agitation, irritabilité, agressivité, anxiété, délire, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses,

troubles du comportement ou autres effets indésirables sur le comportement. Le cas échéant, l'utilisation d'APO-BROMAZEPAM doit être interrompue. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les personnes âgées.

Puisque l'emploi d'agents anxiolytiques-sédatifs chez des sujets psychotiques peut entraîner de l'excitation et d'autres réactions paradoxales, on ne doit pas administrer APO-BROMAZEPAM aux patients ambulatoires chez qui l'on soupçonne des tendances psychotiques.

Tout comme les autres benzodiazépines, APO-BROMAZEPAM ne doit pas être administré aux sujets atteints d'anxiété physiologique ou perturbés par les tensions normales de la vie quotidienne, mais uniquement en présence des manifestations invalidantes d'un trouble d'anxiété pathologique pour lequel le bromazépam convient.

Ces médicaments ne sont pas efficaces dans les cas de troubles du caractère ou de la personnalité ni de troubles obsessionnels-compulsifs. APO-BROMAZEPAM est également déconseillé pour le traitement des troubles dépressifs ou psychotiques. Les benzodiazépines ne devraient pas être utilisées pour traiter l'anxiété associée à une dépression, étant donné que le suicide peut être précipité chez ces patients.

Appareil respiratoire

Une dépression respiratoire pourrait se produire après la prise d'APO-BROMAZEPAM. Cet effet pourrait être aggravé par la présence d'une obstruction des voies respiratoires ou d'une lésion cérébrale préexistante ou encore, par l'administration d'autres médicaments ayant des effets déprimeurs sur la respiration. En règle générale, cet effet peut être évité avec un ajustement précis de la dose en fonction des besoins du patient.

APO-BROMAZEPAM devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie respiratoire chronique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : L'innocuité du bromazépam pendant la grossesse n'ayant pas été établie, il faut éviter de prendre ce médicament durant la grossesse. Plusieurs études portent à croire que, pendant le premier trimestre de la grossesse, l'emploi de chlordiazépoxyde et de diazépam (des benzodiazépines), et de méprobamate augmente le risque d'anomalies congénitales (p. ex. anomalies congénitales du cœur, fissure labiale ou fente palatine). Étant donné qu'APO-BROMAZEPAM appartient également à la famille des benzodiazépines, son administration est rarement justifiée chez la femme fertile. L'administration d'APO-BROMAZEPAM durant le dernier trimestre de la grossesse ou durant l'accouchement est permise uniquement quand il s'agit d'une indication médicale stricte, quand les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. En raison de son action pharmacologique, ce produit est susceptible d'avoir des effets sur le nouveau-né, dont les suivants : battements cardiaques irréguliers, hypothermie, hypotonie, dépression respiratoire modérée et alimentation insuffisante. De plus, lorsque la mère a pris des benzodiazépines de façon chronique pendant les derniers stades de la grossesse, le nourrisson risque d'avoir une dépendance physique à la naissance et des symptômes de sevrage durant la période postnatale. Les femmes fertiles à qui on

a prescrit APO-BROMAZEPAM doivent être avisées de consulter leur médecin à propos de l'interruption du traitement si elles veulent devenir enceintes ou pensent l'être.

Femmes qui allaitent : Il est probable que le bromazepam et ses métabolites passent dans le lait maternel. Ce médicament ne devrait donc pas être administré aux femmes qui allaitent.

Enfants : L'expérience clinique étant insuffisante, l'emploi d'APO-BROMAZEPAM est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : L'utilisation prolongée d'APO-BROMAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées ou affaiblies, car celles-ci peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. En effet, le risque de déficit cognitif, de délire, de chute, de fracture, d'hospitalisation et d'accident impliquant un véhicule motorisé est plus élevé chez ces utilisateurs. On recommande d'intensifier la surveillance chez ces personnes.

Insuffisance hépatique

Les benzodiazépines peuvent contribuer à la précipitation d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Ces patients ne doivent pas être traités par APO-BROMAZEPAM (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des précautions particulières doivent être prises lorsque l'on administre APO-BROMAZEPAM à un patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Si l'on doit amorcer un traitement par APO-BROMAZEPAM en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on recommande de commencer par de très faibles doses et de n'augmenter la posologie que dans la mesure où cette augmentation est compatible avec la fonction hépatique résiduelle. Surveiller ces patients étroitement et effectuer des épreuves de laboratoire périodiquement.

Insuffisance rénale

Si l'on doit amorcer un traitement par APO-BROMAZEPAM en présence d'insuffisance rénale, on recommande de commencer par de très faibles doses et de n'augmenter la posologie que dans la mesure où cette augmentation est compatible avec la fonction rénale résiduelle. Surveiller ces patients étroitement et effectuer des épreuves de laboratoire périodiquement.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande d'effectuer des numérations globulaires et des épreuves de la fonction hépatique périodiquement si des cycles de traitement par APO-BROMAZEPAM doivent être administrés à répétition.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Réactions indésirables les plus fréquentes :

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment lors d'un traitement par le bromazepam sont liées aux effets sur le SNC et comprennent la somnolence, l'ataxie et les étourdissements.

Elles se produisent surtout au début du traitement et disparaissent généralement lorsque l'administration du bromazépam se répète.

Réactions indésirables graves et importantes :

On a signalé des cas de chutes et de fractures chez les patients prenant des benzodiazépines. Ce risque est accru chez les patients prenant des sédatifs en concomitance (y compris les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Des réactions allergiques et de très rares cas d'anaphylaxie ont été signalés avec les benzodiazépines.

L'emploi de benzodiazépines peut entraîner des réactions d'hostilité et d'autres réactions paradoxales, comme l'irritabilité, l'excitabilité, l'instabilité psychomotrice, l'agitation, l'agressivité, le délire, la colère, des cauchemars, des hallucinations, la psychose, des troubles du comportement et d'autres effets indésirables sur le comportement. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les patients âgés que chez les autres patients. Si ces effets se produisent, l'emploi d'APO-BROMAZEPAM doit être interrompu.

Une amnésie antérograde peut survenir chez les patients prenant des doses thérapeutiques d'une benzodiazépine; ce risque est plus grand aux doses plus élevées. Il peut en résulter des troubles du comportement.

Un usage prolongé (même à des doses thérapeutiques) d'APO-BROMAZEPAM risque d'entraîner une dépendance physique et psychique au médicament; l'arrêt du traitement pourrait entraîner des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'abus des benzodiazépines est plus fréquent chez les polytoxicomanes.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Parmi les autres réactions indésirables qui peuvent survenir, on retrouve, classées selon les divers systèmes organiques :

Dépendance/Sevrage : Des cas de dépendance physique et de syndrome de sevrage survenant après l'interruption du traitement ont été observés avec les benzodiazépines telles qu'APO-BROMAZEPAM. Des symptômes graves ou menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir l'encadré sur les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Accoutumance, abus et mésusage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance**).

Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions : On a signalé des cas de chutes et de fractures chez des personnes traitées par une benzodiazépine en raison des effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs en concomitance (y compris les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées ou affaiblies.

Système cardiovasculaire : Insuffisance cardiaque, y compris un arrêt cardiaque;hypotension, palpitations, tachycardie.

Système digestif : Sécheresse de la bouche, nausées, troubles gastro-intestinaux nonspécifiques, vomissements.

Système génito-urinaire : Incontinence.

Système musculo-squelettique : Faiblesse musculaire, spasmes musculaires.

Système nerveux : Somnolence, céphalées, étourdissements, baisse de la vigilance, ataxie, fatigue, crises convulsives, confusion, désorientation, troubles émotifs et thymiques, nervosité, anxiété, rêves étranges, hyperactivité, dépression, euphorie, modifications de la libido.

Systèmes sanguin et lymphatique : Diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation et diminution du nombre de globules blancs.

Troubles de la peau et des annexes cutanées : Prurit, éruptions cutanées.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Augmentation et diminution de la glycémie, hausse des taux de phosphatase alcaline, de bilirubine ou des transaminases sériques (SGOT,SGPT).

Troubles respiratoires : Dépression respiratoire.

Troubles sensoriels : Diplopie, vision trouble.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

L'utilisation concomitante d'APO-BROMAZEPAM et d'opioïdes peut entraîner une sédationprofonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

- Ne prescrire ces médicaments en concomitance que si aucune autre option thérapeutique ne s'offre au patient.
- Limiter la posologie et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

(Voir l'encadré sur les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Généralités, Risques liés à l'usage concomitant d'opioïdes**)

Interactions médicament-médicament

Interaction médicament-médicament de nature pharmacocinétique

Les enzymes spécifiques du métabolisme du bromazépam n'ont pas été entièrement déterminées. Il se peut que les composés qui inhibent les enzymes hépatiques clés dumétabolisme oxydatif augmentent l'activité des benzodiazépines. L'administration concomitante de cimétidine, un

inhibiteur de plusieurs CYP, et possiblement de propranolol peut prolonger la demi-vie d'élimination du bromazépam en raison d'une réduction considérable de sa clairance (réduction de 50 % dans le cas de la cimétidine). L'administration concomitante de fluvoxamine, un inhibiteur du CYP1A2, entraîne une hausse significative de l'exposition au bromazépam (hausse de l'ASC par un facteur de 2,4) et de la demi-vie d'élimination (par un facteur de 1,9).

Aux doses thérapeutiques, le bromazépam ne modifie pas la pharmacocinétique de l'antipyrine — un substrat de plusieurs enzymes du système de cytochromes P₄₅₀ (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 et CYP3A4) — administrée en concomitance. De plus, le bromazépam n'a pas stimulé *in vitro* les principales isoenzymes du CYP₄₅₀ au niveau de l'ARNm; du reste, il n'a pas activé non plus les récepteurs nucléaires hormonaux. Par conséquent, il est peu probable que le bromazépam entraîne des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament dépendantes de l'induction du CYP₄₅₀.

Interactions médicament-médicament de nature pharmacodynamique

Médicaments agissant sur le SNC

Les effets secondaires, tels que la sédation et la dépression cardiorespiratoire, peuvent aussi être intensifiés par l'administration concomitante d'APO-BROMAZEPAM et d'autres substances ou médicaments ayant un effet dépressif sur le SNC, comme l'alcool, les narcotiques, les analgésiques narcotiques, les barbituriques, les hypnotiques non barbituriques, les antihistaminiques, les phénothiazines, les antipsychotiques de la classe des butyrophénones et des thioxanthènes, les anxiolytiques/sédatifs, les anesthésiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'alcool et de médicaments dépressifs du SNC et SURDOSAGE**).

En raison des risques d'intensification des effets secondaires, il faut mettre les patients en garde contre l'emploi simultané d'autres dépressifs du SNC et leur recommander de ne pas consommer d'alcool durant l'administration d'APO-BROMAZEPAM.

Opioides

En raison des effets dépressifs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-BROMAZEPAM, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. L'euphorie peut également être accentuée, ce qui conduit à une augmentation de la dépendance. Ne prescrire ces médicaments en concomitance qu'aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inappropriées. Limiter la posologie des benzodiazépines et des opioïdes ainsi que la durée de leur utilisation concomitante au minimum requis. Surveiller de près les signes de dépression respiratoire et de sédation (voir l'encadré sur les « **Mises en garde et précautions importantes** » et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante d'opioïdes**).

Interactions médicament-mode de vie

L'emploi concomitant d'APO-BROMAZEPAM et d'alcool et/ou de médicaments dépressifs du SNC est à éviter. Un tel emploi concomitant est susceptible d'entraîner une intensification des effets cliniques d'APO-BROMAZEPAM, y compris une sédation grave ainsi qu'une dépression

respiratoire et/ou cardiovasculaire significative sur le plan clinique (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'alcool et de médicaments déprimeurs du SNC et SURDOSAGE**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- APO-BROMAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose efficace et pour la plus courte période possible.
- APO-BROMAZEPAM peut produire des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond en cas d'interruption brusque du traitement ou de réduction rapide de la posologie (voir l'encadré sur les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance**). On doit éviter d'interrompre le traitement brusquement et, même s'il n'est que de courte durée, on doit y mettre fin graduellement en réduisant la posologie peu à peu, sous étroite surveillance.
- La réduction posologique doit être adaptée à chaque patient particulier. Une attention spéciale doit être accordée aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- Si un patient a des symptômes de sevrage, songer à reporter la réduction graduelle de la posologie ou à augmenter la dose de la benzodiazépine à sa valeur antérieure avant de procéder à la diminution progressive de la dose.
- Les personnes âgées, en particulier, peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures**).
- L'utilisation prolongée d'APO-BROMAZEPAM devrait être évitée chez les patients âgés. On recommande d'intensifier la surveillance chez ces patients.

Il faut évaluer avec soin les patients au début du traitement afin de minimiser la posologie ou la fréquence d'administration et d'éviter un surdosage provoqué par une accumulation.

La posologie d'APO-BROMAZEPAM (bromazépam) doit être individualisée et graduellement adaptée avec soin, afin d'éviter une sédation excessive ou une perturbation des fonctions mentales et motrices. La règle habituelle pour le soulagement symptomatique de l'anxiété excessive consiste en des traitements de courte durée. On ne doit pas administrer le premier traitement pendant plus d'une semaine sans réévaluer la nécessité d'une prolongation limitée. Au besoin, on peut procéder à un ajustement de la posologie une semaine après l'instauration du traitement. Au début, on ne doit fournir au patient que la quantité d'APO-BROMAZEPAM requise pour une semaine et l'on doit interdire le renouvellement systématique de l'ordonnance. Les ordonnances ultérieures d'APO-BROMAZEPAM, quand elles sont nécessaires, doivent se limiter à de courtes périodes de traitement.

Au moment d'instaurer le traitement, il peut être utile d'informer le patient que le traitement sera d'une durée limitée et de lui expliquer précisément de quelle façon la posologie sera progressivement réduite. Il est important que le patient soit averti de la possibilité du phénomène de rebond à l'arrêt du traitement par APO-BROMAZEPAM.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie habituelle chez l'adulte :

La posologie quotidienne initiale recommandée chez l'adulte est de 6 à 18 mg en doses fractionnées égales, selon la gravité des symptômes et la réponse du patient. Il convient d'amorcer le traitement par des doses faibles et d'ajuster ensuite la posologie, au besoin. La posologie optimale peut varier entre 6 et 30 mg par jour, en doses fractionnées. On possède peu de données sur l'emploi de doses plus élevées allant jusqu'à 60 mg par jour.

Personnes âgées

Patients âgés et affaiblis :

Les personnes âgées ou affaiblies et celles souffrant de syndrome cérébral organique sont sujettes à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles doses. Il convient donc d'amorcer le traitement avec des doses initiales très faibles chez ces patients, puis de les augmenter graduellement en fonction de la réponse du patient, afin d'éviter l'hypersédation ou une atteinte neurologique. Une réduction de la posologie est recommandée chez les patients de plus de 50 ans.

La posologie initiale quotidienne chez ces patients ne devrait pas dépasser 3 mg en doses fractionnées. On peut ajuster soigneusement cette posologie en fonction de la tolérance et de la réponse du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**).

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Symptômes

Les benzodiazépines provoquent fréquemment de la somnolence, de l'ataxie, une dysarthrie et un nystagmus. Le surdosage est rarement dangereux si APO-BROMAZEPAM est pris seul, mais il peut entraîner une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et le coma. Le coma, s'il se produit, dure généralement quelques heures, mais il peut être prolongé et cyclique, en particulier chez les patients âgés. Les effets déprimeurs des benzodiazépines sur la respiration sont plus graves chez les patients atteints d'une maladie respiratoire.

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

Traitement

En cas de surdosage, il faut envisager la possibilité que le patient ait pris plusieurs médicaments.

Il faut surveiller les signes vitaux et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. En particulier, les patients pourraient avoir besoin d'un traitement symptomatique des

effets cardiorespiratoires ou des effets sur le système nerveux central.

Il faut empêcher la poursuite de l'absorption à l'aide d'une méthode appropriée (p. ex. traitement dans un délai de 1 à 2 heures par du charbon activé). Si du charbon activé est utilisé, il est impératif de protéger les voies respiratoires chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de façon systématique. Il n'est généralement pas recommandé de provoquer des vomissements.

Tout comme dans le cas d'un surdosage par d'autres benzodiazépines, l'utilité de la dialyse n'a pas été établie dans le cas d'un surdosage par le bromazépan.

En cas de dépression grave du SNC, il faut envisager le recours au flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines. Il faut tenir compte des éléments suivants lorsque le flumazénil est utilisé dans le traitement d'un surdosage des benzodiazépines :

- Le flumazénil devrait uniquement être administré sous surveillance étroite. En raison de la courte demi-vie (environ 1 heure) et de la durée d'action du flumazénil, ainsi que de la nécessité possible d'administrer des doses répétées, le patient devrait faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que tous les effets centraux possibles de la benzodiazépine (p. ex. resédation) aient disparu.
- Il convient de porter une attention particulière lorsqu'on utilise le flumazénil pour traiter un surdosage par plusieurs médicaments, car les effets toxiques (arythmies cardiaques ou convulsions) des autres psychotropes, en particulier les antidépresseurs cycliques, peuvent augmenter lorsque les effets des benzodiazépines disparaissent. Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients qui présentent des signes de surdosage grave par des antidépresseurs cycliques.

Mise en garde : Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines, n'est pas indiqué chez les patients épileptiques qui ont été traités par des benzodiazépines. L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines chez ces patients pourrait déclencher une crise d'épilepsie.

Pour de plus amples renseignements sur l'utilisation adéquate du flumazénil, veuillez consulter la monographie de ce médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique

Absorption : La biodisponibilité absolue du bromazépan intact administré par voie orale est de 60 %. Les concentrations sanguines maximales sont atteintes 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout d'environ 5 à 9 jours. Après l'administration de doses orales répétées de 3 mg trois fois par jour, la concentration maximale moyenne de bromazépan à l'état d'équilibre était de 120 ng/mL, ce qui est 3 à 4 fois plus élevé que la concentration observée après l'administration d'une dose unique de 3 mg.

La consommation de nourriture peut réduire la biodisponibilité du bromazépam, mais la portée clinique de cet effet n'a pas été établie.

Distribution : En moyenne, le bromazépam est lié à 70 % aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : Le bromazépam est largement métabolisé par le foie. Il est métabolisé, du moins en partie, par le système du cytochrome P₄₅₀ (CYP450). Cependant, les isoenzymes précises du CYP450 qui participent à ce métabolisme n'ont pas été déterminées. Néanmoins, étant donné qu'on a observé qu'un puissant effet inhibiteur sur le CYP3A4 (itraconazole) et un effet inhibiteur modéré sur le CYP2C9 (fluconazole) n'avaient aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du bromazépam, cela porte à croire que ces isoenzymes ne participent pas de manière importante au métabolisme du bromazépam. L'interaction marquée avec la fluvozamine pointe vers une participation du CYP1A2 au métabolisme des deux médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-médicament).

Élimination : Le bromazépam est métabolisé par le foie. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures; elle peut être plus longue chez les personnes âgées. Dans l'intervalle de 72 heures suivant l'administration d'une dose orale de 12 mg, on a récupéré 69 % de la dose dans les urines sous forme de 3-hydroxybromazépam conjugué et de 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)-pyridine conjuguée.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées : Des concentrations maximales significativement plus élevées, un volume de distribution réduit, une fraction libre accrue dans le sérum et une clairance réduite peuvent être notés chez les patients âgés, ce qui peut se traduire par une demi-vie d'élimination prolongée du bromazépam. Ce phénomène indique que les concentrations de bromazépam obtenues à l'état d'équilibre, peu importe le schéma posologique, seront en moyenne près du double chez les sujets âgés en comparaison avec les sujets plus jeunes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique, Sujets âgés et affaiblis**).

Insuffisance rénale : Aucune étude pharmacocinétique formelle ni analyse de pharmacocinétique de population n'ont été effectuées chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique: Aucune étude pharmacocinétique formelle ni analyse de pharmacocinétique de population n'ont été effectuées chez les insuffisants hépatiques.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver APO-BROMAZEPAM à température ambiante (15°C et 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ranger ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-BROMAZEPAM à 1,5 mg : Chaque comprimé blanc, rond, plat, biseauté, sécable (portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « B-1.5 » sur une face) contient 1,5 mg de bromazépan. Présenté en flacons de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-BROMAZEPAM à 3 mg : Chaque comprimé rose, rond, plat, biseauté, sécable (portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « B-3 » sur une face) contient 3 mg de bromazépan. Présenté en flacons de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-BROMAZEPAM à 6 mg : Chaque comprimé vert, rond, plat, biseauté, sécable (portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « B-6 » sur une face) contient 6 mg de bromazépan. Présenté en flacons de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants :

Les comprimés APO-BROMAZEPAM contiennent une partie ou la totalité des ingrédients non médicinaux suivants : amidon, cellulose microcristalline, lactose, oxyde de fer et stéarate de magnésium. Les agents colorants suivants sont également inclus : laque D&C rouge n° 30, 30 % et laque D&C rouge n° 7, 50 % (comprimés à 3 mg seulement); laque D&C jaune n° 10, 16 % et laque bleu brillant, 12 % (comprimés à 6 mg seulement). Le comprimé à 1,5 mg ne contient aucun agent colorant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

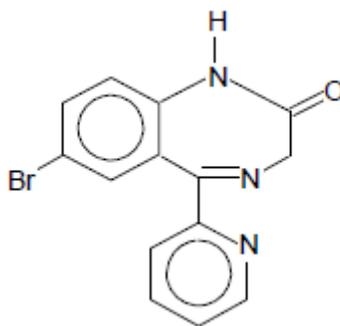
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance Médicamenteuse :

Dénomination commune : Bromazépam

Dénomination systématique :
 1) 2*H*-1,4-benzodiazépine-2-one, 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridinyl)-;
 2) 7-Bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2*H*-1,4-benzodiazépine-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{14}H_{10}BrN_3O$

Masse moléculaire : 316,16 g/ mol

Description : Le bromazépam est une poudre cristalline pratiquement blanche et inodore. Elle est soluble dans l'acide acétique et le diméthylformamide, et légèrement soluble dans les solvants organiques. Le bromazépam est insoluble dans l'eau. Le bromazépam a un point de fusion situé entre 237 et 240 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, à l'insu et à trois permutations a été menée auprès de volontaires masculins adultes en bonne santé, afin de comparer APO-BROMAZEPAM (1 x 6 mg et 4 x 1,5 mg; Apotex Inc.) et LECTOPAM (1 x 6 mg; Hoffmann-La Roche Limitée). Les résultats obtenus auprès de 18 sujets qui étaient inclus dans les analyses statistiques sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bromazépam (1 x 6 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/ml)	1574,8 1646,9 (33)	1614,9 1716,0 (38)	97,5	87,3 à 109,0
ASC _I (ng•h/ml)	1797,1 1870,7 (31)	1839,8 1965,5 (42)	97,7	88,0 à 108,4
C _{max} (ng/ml)	71,5 73,8 (28)	73,4 75,4 (23)	97,4	88,3 à 107,5
T _{max} ³ (h)	1,5 (0,5 à 4,0)	1,5 (0,5 à 2,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	20,6 (27)	20,2 (24)		

¹ APO-BROMAZEPAM (bromazépam) en comprimés à 6 mg (Apotex Inc.).
² LECTOPAM (bromazépam) en comprimés à 6 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada).
³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).
⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bromazépam (4 x 1,5 mg par rapport à 1 x 6 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/ml)	1679,9 1801,7 (35)	1614,9 1716,0 (38)	104,0	93,1 à 116,2
ASC _I (ng•h/ml)	1934,3 2078,5 (37)	1839,8 1965,5 (42)	105,1	94,7 à 116,7
C _{max} (ng/ml)	75,5 78,4 (28)	73,4 75,4 (23)	102,8	93,2 à 113,4
T _{max} ³	1,5	1,5		

Bromazépam (4 x 1,5 mg par rapport à 1 x 6 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
(h)	(0,5 à 4,0)	(0,5 à 2,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	22,0 (26)	20,2 (24)		

¹ APO-BROMAZEPAM (bromazépam) en comprimés à 1,5 mg (Apotex Inc.).
² LECTOPAM (bromazépam) en comprimés à 6 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada).
³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).
⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le bromazépam est une benzodiazépine exerçant des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Chez les animaux de laboratoire, il exerce des effets anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants. Chez des rats placés dans une situation conflictuelle, le bromazépam a levé l'inhibition du comportement d'appui sur un levier (conditionnement suppressif induit par la peur d'une punition) à la dose minimale efficace (D.M.E.) orale de 0,16 mg/kg. On a démontré cet effet à des doses qui ne provoquaient ni l'inhibition ni la stimulation du comportement témoin d'appuis sur un levier non associé à une punition. Le bromazépam a entraîné le premier signe d'inhibition de ce comportement témoin à la dose de 2,5 mg/kg, soit 16 fois la D.M.E. Lors du test de l'évitement continu de Sidman chez le rat, une D.M.E. intrapéritonéale de 1,7 mg/kg a diminué la fréquence d'évitement de l'électrochoc, et la dose intrapéritonéale de 5,6 mg/kg a empêché le rat de couper le courant électrique.

L'administration d'une dose orale de 1 mg/kg à des singes cynomolgus féroces a entraîné une nette réduction de l'agressivité, et l'on a observé un effet d'apprivoisement après l'administration d'une dose orale de 2,5 mg/kg. La DE₅₀ du bromazépam administré par voie orale lors du test de la grille inclinée chez la souris était de 30 mg/kg. Par ailleurs, la D.M.E. du bromazépam administré par voie orale lors du test de l'effet d'apprivoisement chez le chat était de 0,2 mg/kg.

Chez la souris, l'administration orale de doses de bromazépam variant de 0,72 à 0,94 mg/kg a protégé l'animal contre les convulsions provoquées par le pentétrazol (125 mg/kg). Chez la souris également, l'administration orale de doses de bromazépam variant de 3,90 à 34,2 mg/kg et de 65 à 133 mg/kg a protégé l'animal contre les crises convulsives induites par les électrochocs dans les tests M.E.S. (*maximal electroshock seizure pattern*) et M.E.T (*minimal electroshock seizure threshold*) respectivement. Une dose unique de bromazépam (0,25 à 0,50 mg/kg par voie orale) a entraîné de la sédation ou de l'ataxie et a modifié le cycle du sommeil chez le chat. On a noté une augmentation de l'amplitude des ondes électriques du noyau caudé.

L'administration intraveineuse de bromazépam chez le chat (1 mg/kg) et le chien (5 mg/kg) anesthésiés a entraîné une diminution de la tension artérielle. On a cependant décelé qu'un faible effet antihypertenseur, voire aucun effet, chez le rat hypertendu. Le bromazépam n'a exercé

aucun effet diurétique, antiobésité, antidiabétique ou antiémétique.

Métabolisme

On a étudié le métabolisme du bromazépam chez la souris, le rat et le chien au moyen du médicament marqué au ^{14}C . Le dosage des métabolites révèle l'existence de modes d'élimination nettement différents chez ces espèces. Chez la souris et le chien, le principal métabolite est le 3-hydroxybromazépam, qui n'est toutefois qu'un métabolite secondaire chez le rat. Parmi les métabolites du bromazépam, on retrouve chez chacune de ces trois espèces la 2-(2-amino-5-bromobenzoyl)-pyridine et son dérivé 3-hydroxy. Chez le chien, le processus de biotransformation est distinct et comporte une étape au cours de laquelle l'atome d'azote, situé en position 4 sur l'anneau de diazépam, est oxydé en bromazépam-4-oxyde. Chez le rat, plus de 80 % d'une dose de bromazépam administrée par voie orale sont éliminés en 4 jours; chez le chien, l'élimination est beaucoup plus lente. La principale voie d'élimination du médicament est biliaire chez le rat et urinaire chez le chien.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

DL₅₀ (mg/kg)

	orale	i.p.	s.c.	i.v.
Souris (CF1)	2350	550	7400	13,7
Rats adultes (Wistar)	3050	2300	—	—
Rats - nouveau-nés (Wistar)	110	—	—	—
Lapins (Wistar)	1690	—	—	—
Chiens	> 1280	—	—	—

Les symptômes d'intoxication incluent une diminution de l'activité motrice, de l'ataxie, la perte du réflexe de redressement ainsi que la sécrétion et l'écoulement de larmes.

Toxicité chronique

On a administré du bromazépam à des rats en l'incorporant dans leurs aliments pendant 18 mois à des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour. On n'a observé aucun résultat anormal, sauf une augmentation du poids du foie notée à la nécropsie chez les animaux que l'on a sacrifiés au bout de 18 mois. On n'a relevé aucune différence chez les animaux sacrifiés à la fin de l'étude (au bout de 24 mois, après une période de rétablissement de 6 mois), sauf une augmentation du rapport entre le poids du foie et le poids corporel. L'examen histopathologique a révélé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire chez les groupes traités.

On a incorporé du bromazépam aux aliments de groupes de chiens à raison de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour pendant un an. Chez les animaux recevant la dose la plus élevée, les réactions indésirables se sont limitées à de la sédation et à de l'ataxie légères à modérées, qui ont diminué avec le temps. Chez quelques chiens recevant 80 mg/kg, on a observé de brèves crises convulsives isolées et une élévation occasionnelle de la phosphatase alcaline sérique, une augmentation limitée de la SGPT et une légère hausse du poids du foie.

Études sur la reproduction

Des études sur la reproduction et des études tératologiques, périnatales et postnatales, menées chez des rats recevant du bromazépam par voie orale à raison de 5 et 50 mg/kg/jour, ont révélé une augmentation de la mortalité fœtale chez le groupe recevant 50 mg/kg. Par ailleurs, une deuxième étude sur la reproduction, au cours de laquelle des rats ont reçu 10 ou 25 mg/kg/jour, a révélé dans les deux groupes une augmentation du taux de mortalité et une diminution de la survie des ratons durant les 4 premiers jours suivant la naissance. Dans une autre étude chez le rat, l'administration orale quotidienne de 1 mg/kg pendant deux cycles d'accouplement successifs n'a pas porté atteinte aux fonctions reproductrices. L'administration du bromazépam à raison de 10 mg/kg/jour a entraîné une légère diminution du nombre de gestations et de la survie des nouveau-nés après le second accouplement. L'administration de 100 mg/kg/jour durant trois cycles d'accouplement successifs était à chaque fois accompagnée d'une diminution du nombre de gestations et de la survie des nouveau-nés. On a administré du bromazépam par voie orale à des lapines gravides à raison de 5 et 50 mg/kg/jour. Dans les deux groupes traités, on a observé une réduction du gain de poids maternel, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de la fréquence des résorptions. Dans une deuxième étude où l'on a administré du bromazépam par voie orale à des lapins à raison de 5 et 80 mg/kg/jour, on n'a observé aucun effet tératogène. On a administré du bromazépam par tubage gastrique à des souris gravides du 7^e au 13^e ou 16^e jour de gestation à raison de 5, 10, 50 et 125 mg/kg/jour. On n'a relevé aucun effet tératogène.

RÉFÉRENCES

1. Cassano GB, et al. Bromazepam vs diazepam in psychoneurotic in-patients. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1975;8:1-7.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP, Oct. 1994). Summary of Product Characteristics (part 1B) for benzodiazepines as anxiolytics.
3. De Buck R, et al. Bromazepam (Ro 5-3350) compared with diazepam in the treatment of neurosis. A controlled double-blind crossover study. *J Pharmacol Clin* 1975;2:104-8.
4. Draper R. Clinical evaluation of Ro 5-3350 (bromazepam). *Drugs Exp Clin Res* 1977;1:409-15.
5. Kaplan SA, et al. Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976;4:1-16.
6. Kerry RJ et al. A double-blind crossover comparison of Ro5-3350(bromazepam), diazepam (Valium) and Chlordiazepoxide (Librium) in the treatment of neurotic anxiety. *Psychosomatics* 1972; 13:122-4.
7. Kerry RJ, et al. Bromazepam, medazepam, chlordiazepoxide in treatment of neurotic anxiety. *Br J Psychiatry* 1974; 124:485-6.
8. LaPierre YD, et al. A placebo-controlled study of bromazepam and diazepam in anxiety neurosis. *Curr Ther Res* 1978; 23:475-84.
9. Schwartz MA, et al. Metabolites of bromazepam, a benzodiazepine, in the human, dog, rat and mouse. *J Pharm Sci* 1973; 62:1776-9.
10. Sonne LM, Holm P. A comparison between bromazepam (Ro 5-3350, Lexotan) and diazepam (Valium) in anxiety neurosis. A controlled double-blind clinical trial. *Int Pharmacopsychiatry* 1975;10:125-8.
11. Zbinden G, Randall LO. Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical correlations. *Adv Pharmacol* 1967; 5:213-91.
12. Monographie de Lectopam[®] (bromazépam). Hoffman-La Roche Ltée, Mississauga, Ontario. Date de révision : 6 septembre 2018; Numéro de contrôle : 216862.
13. Teva-Bromazepam, (Comprimés de bromazépam, à 3 mg et à 6 mg), numéro de contrôle de la presentation : 248570, Monographie de produit, Teva Canada Limitée; Date de revision : 27 juillet 2021.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 APO-BROMAZEPAM

**Comprimés de bromazépam
1,5 mg, à 3 mg et à 6 mg
Norme Apotex**

Le présent dépliant fait partie de la monographie publiée d'APO-BROMAZEPAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs

Veillez lire ce dépliant avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez-le jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre votre médicament, au cas où vous auriez besoin de le consulter de nouveau. Si vous aidez quelqu'un d'autre à prendre APO-BROMAZEPAM, veuillez lire ce dépliant avant de lui donner le premier comprimé.

Ce dépliant est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur APO-BROMAZEPAM. Pour toute question au sujet d'APO-BROMAZEPAM, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-BROMAZEPAM est utilisé pour le traitement de courte durée de l'anxiété grave.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de prendre APO-BROMAZEPAM. Il se pourrait qu'APO-BROMAZEPAM ne soit pas un traitement efficace pour vous ou que vous y soyez plus sensible et éprouviez des effets indésirables.

Les effets de ce médicament :

APO-BROMAZEPAM contient un ingrédient actif, le bromazépam, qui appartient à un groupe de médicaments appelés benzodiazépines. APO-BROMAZEPAM a des propriétés sédatives qui aident au traitement de l'anxiété grave.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique à la classe de médicaments appelés benzodiazépines (p. ex. clonazépam, chlordiazépoxide, diazépam ou flurazépam).
- Si vous êtes allergique à l'ingrédient médicinal (bromazépam).
- Si vous êtes allergique à tout ingrédient non

médicinal de ce médicament (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** »).

- Si vous avez une maladie pulmonaire ou que vous faites de l'apnée du sommeil.
- Si vous présentez un trouble hépatique.
- Si vous êtes atteint de glaucome.
- Si vous êtes atteint de myasthénie grave.
- Si vous avez moins de 18 ans.

L'ingrédient médicinal est :

Le bromazépam.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à 1,5 mg : amidon, cellulose microcristalline, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Comprimés à 3 mg : amidon, cellulose microcristalline, encre laque de calcium D&C rouge n° 7, 50 %, lactose monohydraté, laque d'aluminium D&C rouge n° 30, 30 %, et stéarate de magnésium.

Comprimés à 6 mg : amidon, cellulose microcristalline (PH102), lactose monohydraté, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, 16 %, laque d'aluminium FCF bleu brillant, 12 %, oxyde de fer et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont : APO-BROMAZEPAM est offert dans les présentations suivantes :

Comprimé à 1,5 mg – comprimé sécable de couleur blanche, rond, plat, biseauté (portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « B-1.5 » sur une face).

Comprimés à 3 mg – comprimé sécable de couleur rose, rond, plat, biseauté (portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « B-3 » sur une face).

Comprimés à 6 mg – comprimé sécable de couleur verte, rond, plat, biseauté (portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « B-6 » sur une face).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage : APO-BROMAZEPAM peut entraîner une dépendance physique ainsi qu'un abus ou un mésusage du médicament, même s'il est pris conformément aux directives reçues. Ces

phénomènes peuvent mener à un surdosage ou au décès, en particulier si le médicament est pris avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- ou des drogues illicites.

Votre médecin :

- vous informera des risques du traitement par APO-BROMAZEPAM ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non pharmacologiques) possibles;
- évaluera d'abord le risque que vous présentiez un comportement dangereux avant de vous prescrire APO-BROMAZEPAM;
- surveillera les signes et symptômes éventuels d'abus et de mésusage pendant que vous recevrez APO-BROMAZEPAM. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre des comprimés APO-BROMAZEPAM, ou si vous ne suivez pas les directives du médecin, avertissez-le immédiatement.

Rangez APO-BROMAZEPAM dans un endroit sûr, afin d'éviter le vol et le mésusage.

Sevrage : Vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage graves et peut-être mortels si vous cessez soudainement de prendre APO-BROMAZEPAM, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou si vous changez de médicament (voir Autres mises en garde à connaître).

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre APO-BROMAZEPAM ou d'en diminuer la dose, ou encore avant de changer de médicament.

APO-BROMAZEPAM et opioïdes : La prise d'APO-BROMAZEPAM avec des opioïdes peut causer :

- une somnolence profonde
- une diminution de la conscience
- des problèmes de respiration
- le coma
- la mort

sevrage allant de légers à graves ou même potentiellement mortels si vous interrompez soudainement votre traitement, si vous diminuez la dose trop rapidement ou si vous changez de médicament. Certains symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption du traitement par APO-BROMAZEPAM.

- Le risque de connaître des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez APO-BROMAZEPAM pendant une période prolongée ou en doses élevées. Cela dit, de tels symptômes peuvent aussi se produire même si vous prenez APO-BROMAZEPAM pendant une courte période conformément aux directives du médecin ou que vous réduisez la dose lentement.
- Les symptômes de sevrage ressemblent souvent aux symptômes associés au problème de santé pour lequel vous recevez un traitement. Par conséquent, une fois le traitement interrompu, il peut être difficile de dire si vous avez des symptômes de sevrage ou si c'est votre problème de santé qui se manifeste de nouveau (récidive).
- Si vous éprouvez un ou des symptômes de sevrage après avoir interrompu votre traitement ou changé de médicament, informez- en votre médecin **immédiatement**. Font partie des symptômes de sevrage graves :
 - la sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie)
 - la confusion profonde, les frissons, une fréquence cardiaque irrégulière et une transpiration excessive (delirium tremens)
 - la sensation d'être déprimé
 - le sentiment d'être coupé de la réalité (dissociation)
 - la perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas (hallucinations)
 - une hyperréactivité quant au comportement et aux pensées (manie)
 - la croyance en des choses fausses (psychose)
 - les convulsions (crises épileptiques), dont certaines qui ne s'interrompent pas
 - les pensées ou actions suicidaires

Sevrage :

- Vous pourriez éprouver des symptômes de

Pour les autres symptômes de sevrage, voir le tableau intitulé

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre (cidessous).

Pour réduire le risque d'avoir des symptômes de sevrage

- Contactez toujours votre médecin avant d'arrêter de prendre APO-BROMAZEPAM, d'en réduire la dose ou de changer de médicament.
- Suivez toujours les directives de votre médecin quand vous réduisez la dose, afin de le faire de manière appropriée et sûre.
- Informez votre médecin sur-le-champ si vous éprouvez un symptôme inhabituel, ou plusieurs, après avoir interrompu votre traitement ou changé de médicament.

APO-BROMAZEPAM et opioïdes : La prise d'APO-BROMAZEPAM avec des opioïdes peut causer une somnolence profonde et des problèmes de respiration.

Informez votre médecin si :

- vous prenez des opioïdes;
- l'on vous a prescrit des opioïdes après que vous avez commencé à prendre APO-BROMAZEPAM.

AVANT de conduire, d'utiliser des machines lourdes ou d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière, ATTENDEZ de voir comment vous réagissez à la prise concomitante d'un opioïde et d'APO-BROMAZEPAM.

Chutes et fractures : Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes ayant pris des benzodiazépines telles qu'APO-BROMAZEPAM. Le risque que vous fassiez une chute et que s'ensuivent une fracture ou d'autres blessures liées à celle-ci est plus grand si vous :

- prenez d'autres sédatifs (y compris l'alcool);
- êtes une personne âgée;
- avez une affection qui vous affaiblit ou vous rend fragile.

APO-BROMAZEPAM peut diminuer la vigilance. Il faut donc éviter complètement de conduire, de manœuvrer une machine ou d'effectuer toute activité dangereuse, du moins pendant les premiers

jours du traitement. Cet effet d'APO-BROMAZEPAM pourrait s'aggraver si vous consommez de l'alcool. Si votre médecin a augmenté votre dose ou que vous avez changé le moment auquel vous prenez le médicament, cela pourrait aussi modifier vos réactions.

Vous ne devez pas consommer d'alcool ni d'autres drogues qui agissent sur le système nerveux central pendant le traitement par APO-BROMAZEPAM (voir « INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT » ci-dessous).

La prise de doses thérapeutiques d'APO-BROMAZEPAM peut entraîner une perte de mémoire.

Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels pendant le traitement par APO-BROMAZEPAM, veuillez en parler immédiatement avec votre médecin.

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pourriez le devenir, sauf indication contraire de la part de votre médecin. Communiquez avec votre médecin si vous pensez que vous pourriez devenir enceinte ou si vous prévoyez le devenir.

APO-BROMAZEPAM pourrait passer dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez, ce médicament devrait être évité. Votre médecin en discutera avec vous.

AVANT de prendre APO-BROMAZEPAM, avisez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Si vous avez une maladie pulmonaire, hépatique ou rénale.
- Si vous prenez ou prévoyez prendre TOUT autre médicament (y compris des remèdes à base de plantes médicinales et des médicaments achetés sans ordonnance ou non prescrits par votre médecin).
- Si vous avez déjà eu un problème de consommation :
 - de substances, y compris de médicaments d'ordonnance ou illégaux; ou
 - d'alcool.
- Si vous avez déjà fait une crise d'épilepsie ou eu des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps avec ou sans perte de connaissance).
- Si vous avez des antécédents de dépression

- ou de tentatives de suicide.
- Si vous avez un problème héréditaire d'intolérance au galactose (problème rare).
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses importantes

La prise concomitante d'APO-BROMAZEPAM et d'opioïdes peut causer :

- **une somnolence profonde**
- **des problèmes de respiration**
- **le coma**
- **la mort**

Si vous prenez tout autre médicament sans ordonnance, y compris les médicaments achetés en pharmacie, au supermarché ou dans un magasin de produits diététiques, veuillez en informer votre médecin.

Certains médicaments peuvent interagir avec APO-BROMAZEPAM, dont les suivants :

- médicaments pour maîtriser les crises épileptiques;
- narcotiques et analgésiques narcotiques (Opioïdes : voir l'encadré sur les Mises en garde et précautions importantes);
- myorelaxants;
- somnifères;
- antihistaminiques ou médicaments contre les allergies;
- médicaments pour traiter votre humeur, comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines;
- cimétidine, propranolol et fluvoxamine.

APO-BROMAZEPAM peut modifier les effets de ces médicaments ou ceux-ci peuvent altérer l'efficacité d'APO-BROMAZEPAM. Votre médecin ou votre pharmacien pourra vous dire quoi faire si vous prenez un de ces médicaments.

Si vous n'avez pas informé votre médecin que vous prenez l'un de ces médicaments, veuillez le faire avant de commencer à prendre APO-BROMAZEPAM.

Étant donné que l'alcool peut aggraver certains des effets secondaires possibles d'APO-BROMAZEPAM, vous ne devez pas en consommer pendant un traitement par APO-BROMAZEPAM.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez toujours les comprimés selon les directives du médecin. Votre médecin vous prescrira la dose adaptée à votre cas, laquelle dépendra de la nature de votre maladie, de votre réaction au médicament, de votre âge, de votre fonction rénale ou hépatique et de votre poids corporel. Le tableau ci-dessous montre les différentes doses que votre médecin pourrait vous prescrire en fonction de votre âge. Il commencera par vous prescrire une faible dose, qu'il augmentera graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet escompté.

	Dose quotidienne habituelle
Adultes	En fonction de la gravité des symptômes - 6 à 18 mg, en doses fractionnées de manière égale. Le traitement peut être instauré à une dose plus faible.
Patients âgés	Maximum de 3 mg en doses fractionnées de manière égale. La dose peut être augmentée graduellement au besoin si elle est tolérée.

La dose quotidienne totale doit être prise selon les directives du médecin.

Ne changez pas vous-même la dose qui vous a été prescrite. Si vous pensez que l'effet de votre médicament est trop faible ou trop fort, consultez votre médecin.

Votre médecin vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament.

Votre médecin réduira lentement la posologie et vous indiquera à quel moment cesser de prendre le médicament. Pour éviter d'avoir des symptômes de sevrage, suivez toujours les instructions de votre médecin quand vous réduisez la dose, afin de le faire de manière appropriée et sûre.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-BROMAZEPAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, APO-BROMAZEPAM peut entraîner certains effets secondaires. Chez la plupart des patients, ces effets secondaires devraient être mineurs et temporaires, à mesure que votre organisme s'ajuste au médicament. Toutefois, certains effets secondaires pourraient être graves. Consultez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement par APO-BROMAZEPAM.

Effets secondaires les plus courants :

- Sensation de somnolence ou de fatigue, en particulier au début du traitement.
- Perte d'une certaine coordination musculaire.
- Étourdissements.

Effets secondaires moins courants, mais possibles :

- Éruptions cutanées, nausées, maux de tête, vision trouble, tremblements, hypotension (faible pression artérielle), incontinence urinaire, troubles de l'humeur et constipation.
- Dans de rares cas, des changements dans le sang et le foie peuvent se manifester, aussi votre médecin vous surveillera de près pour déceler l'apparition de tels changements.

Effets indésirables spontanément résolutifs :

- Chutes et fractures

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rares	Problèmes comportementaux inhabituels (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaines, agitation, irritabilité, hallucinations (voir ou entendre des choses irréelles) ou délire, perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement inadapté.		√	
	Réactions allergiques (rougeurs, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, cloques sur la peau, ulcérations ou douleurs dans la bouche ou les yeux).superf			√ (immédiatement)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
icielle ou faible.			
Dépression. Les symptômes peuvent inclure : troubles du sommeil, gain/perte de poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales ou familiales et des sorties entre amis, baisse de la libido (appétit sexuel) et pensées relatives à la mort ou pensées suicidaires.		√	
Fréquence inconnue	Surdosage : somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, ralentissement des réflexes, respiration lente et superficielle, coma, perte de l'équilibre		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
et de la coordination, roulement incontrôlable des yeux et basse pression.			
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Symptômes de sevrage : Symptômes graves comprenant : Catatonie : sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir Delirium tremens : confusion profonde, frissons, fréquence cardiaque irrégulière et transpiration excessive Sentiment de dépression Dissociation : sentiment d'être coupé de la réalité Hallucinations : perception visuelle ou		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
auditive de choses qui n'existent pas Manie : hyperactivité quant au comportement et aux pensées Psychose : croyance en des choses fausses Convulsions : (crises épileptiques – dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de connaissance accompagnée de mouvements incontrôlables Pensées ou actions suicidaires Idées meurtrières Les autres symptômes comprennent les manifestations suivantes : Crampes d'estomac; troubles de mémoire ou de concentration; diarrhée; malaise ou agitation;			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
anxiété extrême ou attaques de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleurs ou raideurs musculaires; sensation			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez APO-BROMAZEPAM à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.
- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Les produits pharmaceutiques devraient se retrouver le moins possible dans l'environnement. Par conséquent, ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS****Pour de plus amples renseignements au sujet d'APO-BROMAZEPAM :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par : Apotex Inc.,
Toronto, Ontario, M9L 1T9

Dernière Révision : 18 octobre 2022