

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMPROMEN 5 mg compresse
IMPROMEN 10 mg/ml gocce orali, soluzione
Bromperidolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg Compresse

Una compressa contiene 5 mg di bromperidolo
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, giallo E110, amido di frumento

10 mg/ml Gocce orali, soluzione

Un ml di soluzione contiene 10 mg di bromperidolo
Eccipienti con effetti noti: paraidrossibenzoato di propile, paraidrossibenzoato di metile

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psicosi schizofreniche ed altre manifestazioni psicotiche caratterizzate da deliri ed allucinazioni.
Impromen è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera è situata tra 1 e 15 mg (dose ottimale media: 5 mg al dì) in un'unica somministrazione. Tale dose va adattata al singolo paziente

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

In caso di sintomi extrapiramidali, occorre prendere in considerazione una riduzione del dosaggio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Impromen nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altro butirrofenone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Impromen è controindicato in caso di disturbi dell'umore, compresa la depressione maggiore e in generale, non deve essere usato in caso di disturbi di natura depressiva.

Stati comatosi.

Malattia di Parkinson.

Il prodotto ad alte dosi non deve essere impiegato nelle astenie e nelle nevrosi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Morte improvvisa in pazienti in terapia con farmaci antipsicotici

Sono stati riportati casi di morte improvvisa e non spiegabile in pazienti psichiatrici che assumevano farmaci antipsicotici, inclusi medicinali contenenti bromperidolo.

Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza

Dati derivanti da due ampi studi osservazionali hanno dimostrato che negli anziani con demenza, trattati con antipsicotici, vi è un leggero aumento del rischio di morte, in confronto agli anziani non trattati con antipsicotici. Non ci sono sufficienti dati per dare una stima certa dell'effettiva grandezza del rischio, e la causa dell'aumento del rischio non è nota.

Impromen non è indicato per il trattamento dei disturbi comportamentali legati alla demenza.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV) con farmaci antipsicotici. Dato che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, occorre identificare tutti i possibili fattori di rischio per la TEV prima e durante il trattamento con Impromen, attuando tutte le misure preventive necessarie.

Effetti indesiderati cerebrovascolari (EACV)

In studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, in pazienti con demenza e trattati con antipsicotici atipici, si è evidenziato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Non è noto il meccanismo di questo aumento del rischio. Tale aumento del rischio non può essere escluso per altri farmaci antipsicotici e per popolazione di pazienti diverse. Impromen deve essere usato con cautela in pazienti con fattore di rischio per stroke.

Effetti cardiovascolari

Somministrare con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento del tratto QT ed evitare l'associazione con altri neurolettici. Impromen deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari a causa della possibile insorgenza di ipotensione.

Sindrome neurolettica maligna

Come altri farmaci antipsicotici, Impromen è stato associato alla sindrome neurolettica maligna: una risposta idiosincratca, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare generalizzata, instabilità del sistema vegetativo, alterazioni dello stato di coscienza. L'ipertermia è, in genere, un sintomo precoce di questa sindrome. Il trattamento antipsicotico deve essere sospeso immediatamente e si devono instaurare un'appropriata terapia di supporto ed un attento monitoraggio.

Discinesia tardiva

Come con tutti i farmaci antipsicotici, la discinesia tardiva può comparire in alcuni pazienti in terapia prolungata o dopo l'interruzione del farmaco. La sindrome è principalmente caratterizzata da movimenti involontari ritmici della lingua, del viso, della bocca o della mandibola. In alcuni pazienti tali manifestazioni possono essere permanenti. Questa sindrome può essere mascherata dalla ripresa del trattamento, dall'aumento del dosaggio o dalla sostituzione del farmaco con un altro antipsicotico. Il trattamento deve essere interrotto il prima possibile.

Il rischio di una discinesia tardiva permanente può essere maggiore in pazienti anziani ed in quelli con disturbi mentali organici. Si raccomanda di controllare periodicamente i pazienti e di informarli preventivamente del rischio. Basandosi sui fattori di rischio individuali del paziente, il medico può decidere sull'intervallo di monitoraggio più appropriato.

Sintomi extrapiramidali

Come per tutti i neurolettici, possono comparire sintomi extrapiramidali, come tremore, rigidità, ipersalivazione, bradicinesia, acatisia, distonia acuta.

Possono essere prescritti farmaci antiparkinsoniani di tipo anticolinergico, se necessario, ma non devono essere prescritti in modo abitudinario, come misura preventiva.

In pazienti con disturbi mentali di tipo organico occorre tenere in considerazione che c'è aumento del rischio di effetti.

I soggetti anziani possono essere particolarmente sensibili soprattutto per quanto riguarda i sintomi extrapiramidali.

Impromen deve essere somministrato con cautela in pazienti con disfunzioni epatiche.

Impromen può abbassare la soglia convulsivante e pertanto va utilizzato con cautela in pazienti epilettici. Se necessario, in questi pazienti il dosaggio della terapia anticonvulsivante deve essere adattato.

Il prodotto va somministrato con cautela e sotto stretto controllo nei soggetti anziani, nei pazienti con precedenti di reazioni allergiche da farmaci, nelle insufficienze renali per il rischio di accumulo.

Il farmaco può potenziare gli effetti di antipertensivi e di farmaci depressori del sistema nervoso centrale (ipnotici, ansiolitici, anestetici, analgesici). Ad evitare effetti di potenziamento i pazienti sotto trattamento dovranno astenersi dal consumare bevande alcoliche.

IMPROMEN 5 mg compresse contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

IMPROMEN 5 mg compresse contiene Giallo tramonto FCF (E 110) che può causare reazioni allergiche.

IMPROMEN 10 mg/ml gocce orali, soluzione contiene paraidrossibenzoato di propile e paraidrossibenzoato di metile che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Come per tutti i neurolettici, l'eventuale associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

Come per tutti i neurolettici, è richiesta cautela quando bromperidolo è prescritto insieme a farmaci che prolungano l'intervallo QT.

Occorre cautela quando è somministrato in concomitanza con farmaci che determinano squilibrio degli elettroliti.

Effetti di altri farmaci sul bromperidolo

L'induzione di enzimi epatici da parte di farmaci (es, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) può potenziare il metabolismo dei neurolettici. Pertanto, durante il trattamento concomitante, può essere necessario aggiustare il dosaggio di bromperidolo. Può essere necessario ridurre il dosaggio di bromperidolo al termine del trattamento con questi farmaci.

In uno studio farmacocinetico, sono stati riportati aumenti delle concentrazioni di bromperidolo quando somministrato contemporaneamente a itraconazolo, noto per essere un potente inibitore del CYP 3A4.

Effetti di bromperidolo su altri farmaci

Come altri neurolettici, il bromperidolo può potenziare la sedazione causata da altri farmaci (es. barbiturici, benzodiazepine, antistaminici) e dall'alcool. Il bromperidolo inibisce l'azione degli agonisti della dopamina, come bromocriptina, lisuride e L-Dopa.

Inoltre il bromperidolo può inoltre aumentare il rischio di ipotensione in pazienti che usano un antiipertensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

In ratti e conigli non si è riscontrata teratogenicità. Inoltre, nell'uomo, non sono stati riscontrati difetti alla nascita dopo esposizione fetale ai farmaci contenenti bromperidolo, ma la sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita in modo inequivocabile.

L'uso di bromperidolo non è raccomandato in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna siano tali che i benefici del trattamento superino i potenziali rischi.

I neonati, esposti agli antipsicotici (incluso bromperidolo) durante il terzo trimestre di gravidanza, sono a rischio di effetti indesiderati di tipo extrapiramidale o di sintomi da astinenza che possono variare per gravità dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'alimentazione. Pertanto, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Nei ratti il bromperidolo viene escreto nel latte materno. Se l'uso di Impromen è ritenuto necessario, i benefici dell'allattamento al seno devono essere valutati in confronto ai possibili rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che guidano o utilizzano macchinari devono essere informati della possibilità di sonnolenza e compromissione dell'attenzione mentale. L'uso simultaneo di alcool può potenziare questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Impromen è stata valutata in 128 soggetti che hanno partecipato a 2 studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo (Tabella 1).

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate nel $\geq 2\%$ di pazienti trattati con Impromen in studi verso placebo

Classificazione per sistemi e organi	Impromen (N=65) %	Placebo (N=63) %
Reazioni avverse		
<u>Disturbi psichiatrici</u>		
Depressione	3	0
Patologie del sistema nervoso		
Sonnolenza	32	17
Vertigini	29	3
Acatisia	28	8
Distonia	22	5
Acinesia	20	2
	6	0
Patologie dell'occhio		
Visione sfocata	25	6
Patologie cardiache		
Tachicardia	12	3
Patologie gastrointestinali		
Secchezza delle fauci	20	10
Stitichezza	14	3
Ipersecrezione salivaria	12	5
Nausea	3	0
Patologie del sistema muscolo- Scheletrico e del tessuto connettivo		
Rigidità muscolare	31	6
Patologie sistemiche e condizioni nella sede di applicazione		
astenia	15	3
Esami diagnostici		
Anormalità del tracciato ECG	6	0

La sicurezza di Impromen è stata valutata in 106 soggetti che hanno partecipato a 2 studi clinici in doppio cieco, controllati verso farmaco di confronto e 3 studi in aperto (Tabella 2).

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate nel $\geq 2\%$ di pazienti trattati con Impromen in studi verso farmaco attivo e in studi in aperto)

Classificazione per sistemi e organi	Impromen (n = 106)
Reazione avversa	%
<u>Disturbi psichiatrici</u>	
Insonnia	19
Agitazione	18
Disturbi del sonno	6
Patologie del sistema nervoso	
Disturbi extrapiramidali	28
Ipocinesia	6
Parkinsonismo	5
Sedazione	3
Discinesia	3
Patologie sistemiche e condizioni nella sede di applicazione	
fatica	12

Nella Tabella 3 vengono riportate le reazioni avverse nei soggetti che hanno partecipato agli studi clinici precedentemente elencati, e da segnalate in $< 2\%$ dei pazienti trattati con Impromen

Tabella 3. Reazioni avverse da segnalate nel $\leq 2\%$ di pazienti trattati con Impromen in studi clinici (doppio cieco verso placebo, farmaco di confronto e studi in aperto)

Classificazione per sistemi e organi	
Reazione avversa	
Patologie del sistema nervoso	
Atassia	
Rigidità a scatto	
Cefalea	
Patologie dell'occhio	
Crisi oculogire	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Secrezione mammaria	
Esami diagnostici	
Aumento di peso	

La Tabella 4 mostra gli effetti indesiderati che sono stati segnalati con l'uso post-marketing di Impromen sia in studi clinici che mediante segnalazione spontanea. La frequenza mostrata nelle categorie viene indicata secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 4. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia; trombocito-

				penia
Patologie endocrine	Iperprolattinemia			Secrezione inappropriata dell'ormone anti-diuretico.
Disturbi psichiatrici	Agitazione; insonnia	Depressione disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza; vertigini; acatisia; disturbi extrapiramidali; tremori; distonia; ipertonìa	Parkinsonismo; acinesia; ipocinesia; discinesia; sedazione; afasia; rigidità a scatto; atassia	Emicrania	Convulsioni; sindrome neurolettica maligna; discinesia tardiva
Patologie dell'occhio	Visione sfocata	Crisi oculogire		
Patologie cardiache	Tachicardia	Bradicardia		
Patologie gastro-intestinali	Secchezza delle fauci costipazione; ipersecrezione salivare	Nausea; vomito		
Patologie epatobiliarie				Epatite tossica epatite col estatica, anomalie degli enzimi e della funzione epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Dermatite allergica; eruzioni da farmaco
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Rigidità muscolare			Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Secrezione mammaria		Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; senso di fatica			Morte improvvisa, piressia
Esami diagnostici		Anomalie del tracciato ECG; anomalie del tracciato		

		elettroencefalico; aumento di peso		
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				Sindrome da astinenza neonatale; sintomi extrapiramidali (vedi par. 4.6)

Gli effetti ormonali dei farmaci neurolettici antipsicotici includono iperprolattinemia che può causare galattorrea, oligo- o amenorrea.

In pazienti che assumono farmaci neurolettici antipsicotici, farmaci contenenti bromperidolo inclusi, è stata osservata ipotensione.

In pazienti trattati con farmaci contenenti bromperidolo sono stati riportati: allungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari – fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare (raro), morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsione di punta. Dato che le informazioni su queste segnalazioni non sono sufficienti per includerle fra gli effetti indesiderati, questi eventi avversi vanno considerati come effetti correlati alla classe dei neurolettici.

Con i farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolia venosa, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda. La frequenza non è nota.

Con i farmaci antipsicotici sono anche stati riportati casi di iperidrosi e di fluttuazione della temperatura corporea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In genere, i sintomi da sovradosaggio sono un'estensione degli effetti farmacologici. Predominano i segni e i sintomi extrapiramidali: crisi oculogire, salivazione, rigidità muscolare, acinesia, acatisia. Si può avere sonnolenza. Sono possibili sintomi di eccitazione. Occorre considerare il rischio di aritmia cardiaca.

Trattamento

Non c'è un antidoto specifico. Il trattamento consiste in misure di supporto e sintomatiche oltre alle misure standard per rimuovere il farmaco non assorbito. I sintomi extrapiramidali devono essere trattati con farmaci antiparkinsoniani di tipo anticolinergico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: derivati del butirrofenone

Codice ATC: N05AD06

Il bromperidolo chimicamente è il 4-[4-(4-bromofenil)-4-idrossipiperidina]-4-fluorobutirrofenone, si differenzia dal capostipite della serie, l'aloiperidolo, per la presenza di un atomo di bromo al posto del cloro. Tale differenza permette di mantenere le stesse caratteristiche farmacologiche dell'aloiperidolo, ma con una più lunga durata d'azione. La sua azione è basata su un antagonismo competitivo a livello recettoriale pre e post-sinaptico encefalico, nei confronti delle monoamine endogene ed in particolare della dopamina, con riduzione dell'attività dei sistemi inibitori GABA-ergici e tendenza all'aumento del turnover della dopamina, quale conseguenza della diminuita efficienza del circuito a feed-back negativo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche.

Il bromperidolo, dopo somministrazione orale, viene assorbito prontamente (il picco ematico si raggiunge dopo circa due ore, con declino graduale fino alla 12a ora); la percentuale di legame alle proteine plasmatiche è di circa 90%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per somministrazione acuta: DL50 (topo per os): 190 mg/Kg, DL50 (topo i.m.): 95 mg/Kg, DL50 (topo i.v.): 18 mg/Kg, DL50 (ratto per os): 340 mg/Kg, DL50 (ratto i.m.): 95 mg/Kg, DL50 (ratto i.v.): 31,2 mg/Kg. Per somministrazione prolungata (30 giorni): nessuna tossicità nel topo e nel cane, per os, a 10 mg/Kg/die, nel ratto, i.m., a 1 mg/Kg/die.

Per somministrazione prolungata (180 giorni): nessuna tossicità nel ratto e nel cane, per os, a 2 mg/Kg/die. Tossicità fetale: assente (ratto, coniglio), a 4 mg/Kg/die per os.

Mutagenesi. Assenza di effetti tossici: in vitro, fino a 5000 g/ml (Ames test); in vivo (topo), fino a 10 mg/Kg (dominant lethal test).

Cancerogenesi: da escludersi poiché il bromperidolo non presenta alcuna analogia chimica con composti riconosciuti come cancerogeni o cocancerogeni, e poiché nelle prove di somministrazione prolungata nell'animale non si sono avute manifestazioni istologiche sospette, né si sono rilevate attività biochimiche preoccupanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

COMPRESSE: lattosio anidro, amido di frumento, povidone, talco, magnesio stearato, silice precipitata, giallo tramonto E 110.

GOCCE. acido lattico, p-idrossibenzoato di metile, p-idrossibenzoato di propile, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Vedere paragrafo "interazioni".

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Impromen gocce orali soluzione: il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi dalla prima apertura del flacone; trascorso tale termine il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Normali condizioni ambientali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IMPROMEN compresse: blister bianco in PVC e alluminio soft

Confezione: 30 cpr 5 mg

IMPROMEN gocce orali soluzione: flaconi di vetro con tappo in polipropilene e contagocce a pompetta

Confezione: flacone 30 ml gtt da 10 mg/ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l. – Via Vittor Pisani 16 – 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“5 mg compresse”, 30 compresse – A.I.C. n. 026017020

“10 mg/mL gocce orali soluzione”, flacone 30 ml – A.I.C. n. 026017069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO