

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lexotan 3 mg capsule rigide  
Lexotan 6 mg capsule rigide  
Lexotan 2,5 mg/mL gocce orali soluzione  
Lexotan 1,5 mg compresse  
Lexotan 3 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Lexotan 3 mg capsule rigide  
una capsula contiene:  
principio attivo: bromazepam 3 mg  
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato  
Lexotan 6 mg capsule rigide  
una capsula contiene:  
principio attivo: bromazepam 6 mg  
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato  
Lexotan 2,5 mg/mL gocce orali soluzione  
1 mL di soluzione contiene:  
principio attivo: bromazepam 2,5 mg  
Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico, glucosio, etanolo e sodio.  
Lexotan 1,5 mg compresse  
una compressa contiene:  
principio attivo: bromazepam 1,5 mg  
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato  
Lexotan 3 mg compresse  
una compressa contiene:  
principio attivo: bromazepam 3 mg  
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Lexotan è disponibile in capsule rigide, compresse e gocce orali soluzione.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### **Lexotan**

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.

##### **Lexotan 6 mg capsule rigide**

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Lexotan:

La dose raccomandata è da 1,5 a 3 mg, fino a 3 volte al giorno.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose raccomandata più bassa, aumentandola gradualmente fino a livello ottimale. La dose massima non deve essere superata.

Lexotan 6 mg capsule rigide: la dose raccomandata è 6-12 mg, 2-3 volte al giorno.

Nelle prime fasi del trattamento il paziente deve essere monitorato con regolarità per identificare il dosaggio minimo efficace ed eventualmente ridurre la frequenza di somministrazione per prevenire un eventuale sovradosaggio nel corso del trattamento.

#### *Pazienti anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati a causa del potenziale aumento della sensibilità dovuta ad una differente farmacocinetica e farmacodinamica.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

I pazienti con insufficienza epatica grave non devono essere trattati con Lexotan (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lexotan nella popolazione pediatrica.

#### *Ansia*

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

#### *Insonnia*

(non applicabile a Lexotan 6 mg capsule rigide)

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a 2 settimane, fino ad un massimo di 4 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non deve essere superata.

### **4.3 Controindicazioni**

Bromazepam è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nota ipersensibilità alle benzodiazepine.
- Miastenia gravis.
- Grave insufficienza respiratoria.

- Grave compromissione epatica, dal momento che le benzodiazepine possono precipitare l'encefalopatia epatica
- Sindrome da apnea notturna.
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici o analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### *Precauzioni generali*

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Pertanto, in pazienti con segni e sintomi di disturbo depressivo o tendenze suicide, bromazepam deve essere usato con cautela e la prescrizione dovrebbe essere limitata.

##### *Anamnesi medica di abuso di alcool e droghe*

Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo "Dipendenza").

##### *Uso concomitante di alcool/depressori del SNC*

L'uso concomitante di Lexotan con alcool e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici di bromazepam, tra i quali possibile sedazione profonda e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti, che possono portare al coma e alla morte (vedere paragrafi 4.5 e 4.9).

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale.

I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il farmaco.

##### *Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi*

L'uso concomitante di Lexotan e oppioidi può comportare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di sedativi, quali benzodiazepine e farmaci correlati come Lexotan e oppioidi deve essere limitata ai pazienti nei quali non è possibile ricorrere a opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Lexotan in concomitanza con degli oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace, e la durata del trattamento deve essere più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. In tal senso, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che prestano loro assistenza (ove applicabile) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### *Tolleranza*

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per un periodo prolungato.

### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine e di composti benzodiazepino-simili può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica da questi medicinali. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o droga.

L'abuso è stato segnalato più comunemente nei poliabusatori.

La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lexotan è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine.

### *Sintomi da sospensione*

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione improvvisa del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, diarrea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o convulsioni. Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possano diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

### *Insonnia ed ansia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile a seconda dell'indicazione (vedere paragrafo 4.2), e non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. All'inizio del trattamento può essere utile informare il paziente che lo stesso sarà di durata limitata (vedere paragrafo 4.2) e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

#### *Amnesia*

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di diverse ore (vedere paragrafo 4.8).

Gli effetti amnesici possono essere associati ad alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.8).

L'amnesia anterograda può comparire utilizzando le dosi terapeutiche più alte (è stata documentata con 6 mg): il rischio è superiore a dosaggi più elevati.

#### *Reazioni psichiatriche e paradosse*

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e sono noti altri effetti avversi legati al comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica.

Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso del Lexotan. Pertanto, le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. La presenza di depressione deve essere sempre esclusa in particolare nei disturbi iniziali e mattutini del sonno, poiché i sintomi sono oltretutto diversamente mascherati e sono sempre presenti i rischi causati dalla malattia di base (ad esempio tendenze suicide).

#### *Gruppi specifici di pazienti*

Pazienti pediatrici: le benzodiazepine non devono essere somministrate a pazienti di età inferiore ai 18 anni senza un'attenta valutazione dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Pazienti anziani: gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sembrano essere maggiori nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani, anche a concentrazioni simili di benzodiazepine nel plasma, probabilmente a causa dei cambiamenti correlati all'età nelle interazioni farmaco-recettore, nei meccanismi post-recettori e nella funzione d'organo. L'uso di benzodiazepine può essere associato con un aumento del rischio di cadute dovuto a effetti indesiderati quali atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza, stanchezza, affaticamento e perciò si raccomanda di trattare con cautela i pazienti anziani. Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere 4.2).

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica: egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Pazienti con insufficienza renale: Lexotan deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale.

Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna i quali devono essere

sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Lexotan (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicotropi).  
Pazienti con psicosi: le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Sia le compresse che le capsule contengono lattosio quindi 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.

Le gocce orali, contengono:

- meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè sono essenzialmente “senza sodio”;
- **glucosio** (contenuto nell’aroma mora). I pazienti affetti da rari problemi di mal assorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- **alcol** (contenuto nell’aroma tutti frutti). Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool), inferiori a 100 mg per dose.
- **glicole propilenico**. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.

Sebbene glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

### Interazioni farmacodinamiche

Gli effetti indesiderati delle benzodiazepine, come la sedazione e la depressione cardiorespiratoria, quando somministrate in concomitanza ad alcool o ad altri farmaci deprimenti il SNC possono essere aumentati. L’assunzione concomitante di alcool va evitata (vedere paragrafo 4.4).

L’effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è somministrato in concomitanza ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Bromazepam deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che deprimono il SNC. L’effetto depressivo centrale può aumentare nei casi di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, oppioidi, narcotici analgesici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi.

Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell’euforia che porta ad un aumento della dipendenza.

Deve essere prestata particolare attenzione quando bromazepam viene somministrato con farmaci che deprimono le funzioni respiratorie come oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi), in particolare nei pazienti anziani.

### Oppioidi

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Lexotan con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Inibitori del citocromo P450*

Composti che inibiscono i principali enzimi epatici ossidativi (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

Si possono verificare interazioni farmacocinetiche quando bromazepam viene somministrato insieme a farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4, comportando un aumento dei livelli plasmatici di bromazepam.

La somministrazione concomitante di bromazepam con potenti inibitori del citocromo P3A4 (per esempio antimicotici azolici, inibitori delle proteasi o alcuni macrolidi) deve essere effettuata con cautela considerando una potenziale riduzione della dose. Nel caso di analgesici narcotici si può anche verificare aumento di euforia, correlata ad un aumento della dipendenza psichica.

La somministrazione concomitante di cimetidina (un inibitore di diversi citocromi) e verosimilmente del propranololo, possono prolungare l'emivita di eliminazione del bromazepam attraverso una sostanziale riduzione della clearance (con cimetidina: riduzione del 50%).

La somministrazione concomitante di fluvoxamina, un inibitore del CYP1A2, porta ad un aumento significativo dell'esposizione a bromazepam (aumento dell'AUC di 2,4 volte) e dell'emivita di eliminazione (aumento di 1,9 volte).

In uno studio condotto *in vitro* su epatociti umani bromazepam non ha indotto enzimi epatici ossidativi.

La somministrazione di teofilline o amminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

Il bromazepam non influenza il metabolismo dell'antipirina, che è un marker surrogato per l'attività del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C e CYP3A. Inoltre, *in vitro*, il bromazepam non induce gli isoenzimi maggiori del CYP450 a livello dell'mRNA e non attiva i recettori degli ormoni nucleari. Pertanto, è improbabile che bromazepam causi interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco basate sull'induzione del CYP450.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

La sicurezza d'impiego di bromazepam in gravidanza non è ancora stata stabilita. Una revisione delle segnalazioni spontanee di eventi avversi al farmaco ha mostrato un'incidenza sovrapponibile a quella che ci si potrebbe attendere in una popolazione simile non trattata. Un aumento del rischio di malformazioni congenite associate all'uso di diazepam, meprobamato e clordiazepossido, durante il primo trimestre di gravidanza, è stato osservato in diversi studi. Bromazepam deve essere evitato durante la gravidanza a meno che non sia disponibile un'alternativa più sicura. Tuttavia, alcuni studi epidemiologici preliminari caso-controllo, hanno mostrato un aumento dell'incidenza di rischio di

schisi orale in neonati. I dati indicano che il rischio di nascita di un bambino con schisi orale dopo l'esposizione a benzodiazepine tramite la madre è inferiore a 2/1000 a fronte di un tasso atteso per tali difetti di circa 1/1000 nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine a dosi elevate, durante il secondo e / o terzo trimestre di gravidanza, ha rivelato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente dovrà comunicare al proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

Se Lexotan è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, depressione respiratoria o apnea dovuti all'azione farmacologica del medicinale. Inoltre, i neonati nati da madri che hanno assunto cronicamente benzodiazepine durante le fasi avanzate della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale, quali ipereccitabilità, agitazione e tremore anche dopo alcuni giorni dalla nascita.

Se il trattamento con bromazepam è necessario durante l'ultimo trimestre di gravidanza, i neonati devono essere monitorati.

#### **Allattamento**

Poiché il bromazepam è escreto nel latte materno, non ne è raccomandato l'uso alle madri che allattano al seno.

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. La contemporanea assunzione di alcool può aggravare questo effetto. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati verificatisi a seguito di somministrazione di Lexotan

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000$ ;  $< 1/1,000$ )

Molto raro ( $< 1/10,000$ )

Non nota (*la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*)

<b>MedDRA SOC - Classificazione sistemica organica</b>	<b>Effetti Indesiderati</b>
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	
frequenza non nota	Ipersensibilità, shock anafilattico, angioedema



<b>Disturbi psichiatrici</b>	
frequenza non nota	Stato confusionale*, disorientamento*, disturbi dello stato emotivo e dell'umore*, alterazioni della libido, dipendenza**, abuso del farmaco**, sindrome da sospensione  Depressione  Reazioni paradosse quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento **, nervosismo, ansia, sogni anormali, iperattività, amnesia anterograda**, disturbi della memoria
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
frequenza non nota	Sonnolenza*, cefalea*, capogiri *, riduzione della vigilanza*, atassia*
<b>Patologie dell'occhio</b>	
frequenza non nota	Diplopia*, visione offuscata
<b>Patologie cardiache</b>	
frequenza non nota	Insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
frequenza non nota	patologie gastrointestinali, nausea*, vomito*, costipazione
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
frequenza non nota	patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, eruzione cutanea, prurito, orticaria
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
frequenza non nota	Debolezza muscolare*
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
frequenza non nota	Ritenzione urinaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
frequenza non nota	Stanchezza*
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	
frequenza non nota	Cadute, fratture***

\* Questi effetti indesiderati si verificano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

\*\* Vedere paragrafo 4.4.

\*\*\* Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono contemporaneamente sedativi (incluse bevande alcoliche) e negli anziani.

Inoltre con le benzodiazepine sono state raramente riportate altre reazioni avverse che comprendono: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

#### *EFFETTI INDESIDERATI DELLA CLASSE DELLE BENZODIAZEPINE (BDZ)*

##### *Amnesia*

Amnesia anterograda può comparire anche a dosaggi terapeutici, il rischio aumenta con dosi più elevate. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

##### *Depressione*

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani che negli altri pazienti.

##### *Insonnia ed ansia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese.

##### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psicologica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine. L'abuso di benzodiazepine è più frequente nei poliabusatori.

#### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Le benzodiazepine comunemente causano sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo.

Il sovradosaggio di bromazepam raramente rappresenta un rischio per la vita se il farmaco è assunto da solo, ma può condurre a disartria, areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma.

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti depressivi respiratori associati alle benzodiazepine sono più seri nei pazienti con patologie respiratorie.

Le benzodiazepine potenziano gli effetti di altre sostanze ad azione depressiva sul SNC compreso l'alcool.

### *Trattamento*

Occorre monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure di supporto sulla base del quadro clinico del paziente. In particolare, può essere necessario un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o per gli effetti sul sistema nervoso centrale.

L'ulteriore assorbimento deve essere prevenuto utilizzando un metodo appropriato come ad esempio con il trattamento (entro 1-2 ore) con carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Nel caso di utilizzo di carbone attivo in pazienti privi di conoscenza, è indispensabile la protezione delle vie aeree. In caso di ingestione mista dovrebbe essere considerato il lavaggio gastrico, ma non come un trattamento di routine.

Nella terapia d'urgenza deve essere prestata particolare attenzione alle funzioni respiratorie cardiovascolari e del sistema nervoso centrale.

Se la depressione del SNC è grave occorre considerare la somministrazione di flumazenil, un'antagonista delle benzodiazepine, che può essere utile come antidoto. Flumazenil deve essere somministrato solo in condizioni strettamente monitorate.

L'uso del flumazenil non è indicato nei pazienti affetti da epilessia in trattamento con benzodiazepine. L'effetto antagonista in questi pazienti può scatenare crisi convulsive.

Flumazenil ha un'emivita breve (circa un'ora), quindi i pazienti cui è stato somministrato devono essere monitorati dopo che i suoi effetti si sono esauriti. Flumazenil deve essere usato con estrema cautela in presenza di farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi triciclici). Per ulteriori informazioni sull'uso corretto di questo medicinale fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo al flumazenil.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitico, codice ATC: N05BA08

L'azione delle benzodiazepine a livello centrale è mediata da un aumento della neurotrasmissione GABAergica a livello delle sinapsi inibitorie. In presenza di benzodiazepine l'affinità del recettore GABA per il neurotrasmettitore è aumentata attraverso una modulazione

allosterica positiva risultante in un aumento dell'azione del GABA rilasciato sul flusso di ioni cloruro della membrana postsinaptica. Lexotan a basse dosi riduce selettivamente gli stati di tensione o di ansia associati o meno a depressione. A dosaggi elevati compare un effetto sedativo e miorilassante.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Il bromazepam è assorbito velocemente e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 2 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta delle compresse di bromazepam è del 60%. Il cibo può ridurre la biodisponibilità di bromazepam. Durante somministrazioni ripetute di bromazepam l'entità dell'assorbimento rimane costante; allo stato stazionario sono osservate le concentrazioni attese con conferma di cinetica lineare del farmaco.

A seguito di dosi orali multiple da 3 mg somministrate tre volte al giorno, la concentrazione massima media del bromazepam osservata allo stato stazionario è di 120 ng/mL.

### *Distribuzione*

Dopo l'assorbimento, bromazepam è distribuito rapidamente nel corpo. Il legame del bromazepam tramite interazione idrofobica con le proteine plasmatiche è pari al 70%; i ligandi sono albumina e la  $\alpha$ 1-glicoproteina acida. Il volume di distribuzione è di circa 50 litri. Il bromazepam è una benzodiazepina descrivibile con un modello ad un solo compartimento.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

Il bromazepam viene ampiamente metabolizzato nel fegato. Non si formano metaboliti con un'emivita più lunga del farmaco progenitore. Da un punto di vista quantitativo, due sono i metaboliti dominanti: il 3-idrossibromazepam (meno attivo del bromazepam) e la 2-(2-amino-5-bromo-3-idrossibenzoil) piridina (non attiva).

Il bromazepam è metabolizzato, almeno in parte, dal citocromo P450 (CYP450). In ogni caso, gli isozimi specifici del CYP coinvolti non sono stati identificati. Tuttavia, le osservazioni che un potente inibitore del CYP3A4 (itraconazolo) e un inibitore moderato del CYP2C9 (fluconazolo) non abbiano effetti sulla farmacocinetica di bromazepam suggeriscono che questi isozimi non siano coinvolti in misura maggiore. L'interazione pronunciata con fluvoxamina (vedi paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - Interazioni farmacocinetiche) indica un coinvolgimento del CYP1A2.

Bromazepam ha un'emivita di eliminazione di circa 20 ore e una clearance di eliminazione di circa 40 mL/min.

Nelle urine, rispetto alla dose somministrata, si ritrova solamente il 2% di bromazepam in quanto tale, il glucurono-coniugato 3-idrossibromazepam e la 2-(2-amino-5-bromo-3-idrossibenzoil) piridina sono rispettivamente il 27% e il 40% della dose somministrata. L'eliminazione è prevalentemente renale e avviene secondo una cinetica lineare.

### *Farmacocinetica in popolazioni speciali*

#### *Anziani*

I pazienti anziani possono avere picchi di concentrazione significativamente più elevati, un minore volume di distribuzione, un'aumentata frazione libera sierica, una clearance minore e quindi anche un'emivita di eliminazione più lunga.

*Pazienti con compromissione renale*

Non stati condotto studi .

*Pazienti con compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL50 nel topo è pari a 2000 mg/Kg p.o.

*Carcinogenicità*

Gli studi di carcinogenesi nel ratto non hanno evidenziato alcuna potenziale di carcinogenicità di bromazepam.

*Mutagenicità*

Bromazepam non è risultato genotossico nei test *in vitro* e *in vivo*.

*Alterazione della fertilità*

La somministrazione orale giornaliera di bromazepam non ha avuto alcun effetto sulla fertilità e la capacità riproduttiva generale dei ratti.

*Teratogenicità*

Quando bromazepam è stato somministrato a ratte in gravidanza si sono osservati aumenti della mortalità fetale, un aumento del tasso di nati morti e una riduzione della sopravvivenza dei neonati. Gli studi di embriotossicità/teratogenicità non hanno evidenziato effetti teratogeni fino alla dose di 125 mg/kg/die.

In seguito alla somministrazione orale di dosi fino a 50 mg/kg/die a coniglie in gravidanza si sono osservati una riduzione dell'incremento di peso delle madri, una riduzione del peso dei feti e un aumento dell'incidenza di riassorbimento.

*Tossicità cronica*

Gli studi di tossicità a lungo termine non hanno evidenziato deviazioni rispetto al normale, con l'eccezione di un aumento del peso epatico. L'esame istopatologico ha evidenziato un'ipertrofia epatocellulare centrolobulare che è stata considerata indicativa di induzione enzimatica da parte di bromazepam. Gli effetti collaterali osservati dopo somministrazione di dosi elevate sono stati sedazione, atassia, manifestazione convulsiva isolate brevi, occasionale aumento della fosfatasi alcalina serica e un aumento borderline delle SGPT (ALT), di entità da lieve a moderata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Lexotan 3 mg capsule rigide*

Lattosio monoidrato, amido di mais, talco, magnesio stearato, gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido nero (E172), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

*Lexotan 2,5 mg/mL gocce orali soluzione*

saccarina, sodio edetato, aroma mora, aroma tutti frutti, acqua depurata, glicole propilenico sodio idrossido (come salificante e correttore di pH), acido acetico glaciale (come correttore di pH).

*Lexotan 6 mg capsule rigide*

Lattosio monoidrato, amido di mais, talco, magnesio stearato, gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido nero (E172), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

*Lexotan 1,5 mg compresse*

cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, talco, magnesio stearato.

*Lexotan 3 mg compresse*

cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, talco, magnesio stearato, ferro ossido rosso (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Scadenza della confezione integra correttamente conservata:

capsule e compresse: 5 anni.

gocce orali soluzione: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura:

gocce orali soluzione: 16 giorni.

Il farmaco non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Lexotan 3 mg capsule rigide*

*Lexotan 6 mg capsule rigide*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

*Lexotan 2,5 mg/mL gocce orali soluzione*

*Lexotan 1,5 mg compresse*

*Lexotan 3 mg compresse*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Lexotan gocce orali soluzione si presenta in un flaconcino di vetro racchiuso in un astuccio di cartone.

Le altre forme si presentano in blister in accoppiato di alluminio e materiale plastico racchiusi anch'essi in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche S.p.A. - Viale G. B. Stucchi, 100 - 20900 Monza

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gocce orali soluzione flacone 20 mL	AIC n° 022905057
20 capsule rigide 3 mg	AIC n° 022905121
20 capsule rigide 6 mg	AIC n° 022905133
20 compresse 3 mg	AIC n° 022905145
20 compresse 1,5 mg	AIC n° 022905158

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

Gocce orali soluzione flacone 20 mL: Marzo 1975  
20 capsule rigide 3 mg: Novembre 1994  
20 capsule rigide 6 mg: Novembre 1994  
20 compresse 3 mg: Novembre 1994  
20 compresse 1,5 mg: Novembre 1994  
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**Medicinale soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e s.m.i. -  
Tabella Medicinali Sez. E.**

Agenzia Italiana del Farmaco