RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bromazepam ratiopharm 1,5 mg compresse
Bromazepam ratiopharm 3 mg compresse
Bromazepam ratiopharm 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bromazepam ratiopharm 1,5 mg compresse
Una compressa contiene:
principio attivo: bromazepam 1,5 mg.
Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Bromazepam ratiopharm 3 mg compresse
Una compressa contiene:
principio attivo: bromazepam 3 mg.
Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Bromazepam ratiopharm 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione
Un ml di soluzione contiene:
principio attivo: bromazepam 2,5 mg.
Eccipiente con effetti noti: glicole propilenico e sodio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.
Insonnia.
Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di Bromazepam ratiopharm varia 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.
Nelle prime fasi del trattamento il paziente deve essere monitorato con regolarità per identificare il dosaggio minimo efficace ed eventualmente ridurne la frequenza di somministrazione per prevenire un eventuale sovradosaggio nel corso del trattamento.

Pazienti anziani

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 bromazepam (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 bromazepam 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
Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro 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 deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.
Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa.
La dose massima non deve essere superata.

4.3 Controindicazioni

Bromazepam ratiopharm non deve essere somministrato in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- grave insufficienza respiratoria;
- grave insufficienza epatica, dal momento che le benzodiazepine possono causare encefalopatia epatica;
- miastenia gravis;
- sindrome da apnea notturna;
- glaucoma ad angolo stretto;
- intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, 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 associata con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Pertanto, bromazepam deve essere usato con cautela e la prescrizione deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di un disturbo depressivo o tendenze suicide.

Anamnesi medica di abuso di alcool e droghe
Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol (vedere paragrafo "*Dipendenza*" e paragrafo 4.5).

Tolleranza
Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 farmaci. 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 alcol.
L'abuso è stato segnalato più comunemente nei poliabusatori.
Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o droga. La possibilità di dipendenza è ridotta quando il bromazepam 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 breve durata 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 4 settimane per l'insonnia e le 8 - 12 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 parecchie ore. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere anche 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

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

comportamento e altri eventi avversi a livello comportamentale. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe 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 bromazepam. 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).

Uso concomitante di alcol/ depressori del SNC
L'uso concomitante di bromazepam con alcol e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché può aumentare gli effetti clinici di bromazepam, tra i quali possibile sedazione profonda e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevante 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.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi
L'uso concomitante di Bromazepam ratiopharm e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o farmaci correlati, ed oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche. Qualora Bromazepam ratiopharm fosse prescritto in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sul dosaggio al paragrafo 4.2).
I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (se applicabile) al fine di renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Gruppi specifici di pazienti
Pazienti pediatrici: le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta 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 devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 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: il bromazepam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale.
Le stesse misure cautelative 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

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bromazepam ratiopharm (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.

Bromazepam ratiopharm compresse contiene lattosio: 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.

Bromazepam ratiopharm gocce orali, soluzione contiene glicole propilenico: questo medicinale contiene circa 1,2 g di glicole propilenico per dose da 1,5 mg di bromazepam (15 gocce).
Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.
Sebbene il 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.

Bromazepam ratiopharm gocce orali, soluzione contiene sodio:
questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima da 3 mg (30 gocce), cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche
L'assunzione concomitante con alcol va evitata. Gli effetti indesiderati delle benzodiazepine, come la sedazione e la depressione cardiorespiratoria possono essere aumentati quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcol o altri deprimenti del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.4). 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 con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, alcuni antidepressivi, oppioidi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici H1 sedativi.
Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o farmaci correlati, ed oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, trattamenti sostitutivi) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo sul SNC, specialmente negli anziani. Il dosaggio e la durata del trattamento 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.

Possono verificarsi interazioni farmacocinetiche quando bromazepam viene somministrato in concomitanza a farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4 in quanto aumentano i livelli plasmatici di bromazepam. La co-somministrazione di bromazepam con forti inibitori del CYP3A4 (per esempio antimicotici azolici, inibitori delle proteasi o alcuni macrolidi) deve essere effettuata con cautela e deve essere considerata una sostanziale riduzione della dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 alle 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. Durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza, il trattamento con benzodiazepine a dosi elevate ha rivelato una diminuzione dei 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 bromazepam 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 bromazepam è escreto nel latte materno, non 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, la compromissione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia compromessa può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).
La contemporanea assunzione di alcol può aggravare questo effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante il trattamento con bromazepam con le seguenti frequenze:
Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100, < 1/10); Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Molto raro (< 1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: ipersensibilità, shock anafilattico, angioedema.

Disturbi psichiatrici
Non nota: stato confusionale*, disorientamento, disturbo delle emozioni e affettivo*, disturbo della libido, dipendenza **, abuso di farmaco**, sindrome da astinenza**.
Depressione.
Reazioni paradosse quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressione, delirio, collera, incubo, allucinazione, disturbo psicotico, disturbi del comportamento**, nervosismo, ansia, sogni anormali, iperattività psicomotoria.
Amnesia anterograda**, compromissione della memoria.

Patologie del sistema nervoso
Non nota: sonnolenza*, cefalea*, capogiro*, riduzione del livello di coscienza*, atassia*.

Patologie dell'occhio
Non nota: diplopia*, visione offuscata.

Patologie cardiache
Non nota: insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche
Non nota: depressione respiratoria, apnea, peggioramento della sindrome diapnea del sonno.

Patologie gastrointestinali
Non nota: nausea*, vomito*, stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: eruzione cutanea, prurito, orticaria.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non nota: debolezza muscolare*.

Patologie renali e urinarie
Non nota: ritenzione di urina.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non nota: stanchezza*.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Non nota: caduta, frattura***.

* Questi effetti indesiderati si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.
** Vedere paragrafo 4.4
*** Il rischio di cadute e fratture aumenta nei pazienti che fanno uso concomitante di sedativi (incluse le 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,

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

Effetti indesiderati della classe delle benzodiazepine (BDZ)
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. Può verificarsi dipendenza psicologica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine. L'abuso di benzodiazepine è più frequente nei poliabusatori (vedere paragrafo 4.4).

Amnesia
Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. 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 abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

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.

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
Generalmente le benzodiazepine causano sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo.
Una dose eccessiva di bromazepam non dovrebbe presentare rischio per la vita se viene assunto da solo, ma può portare a disartria, areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma. 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 sistema nervoso centrale, compreso l'alcol.

Trattamento
Monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure di supporto in base allo stato clinico del paziente. In particolare, può essere necessario il trattamento sintomatico degli effetti cardiorespiratori o sul sistema nervoso centrale. L'ulteriore assorbimento deve essere evitato utilizzando un metodo appropriato, ad es. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nella terapia d'urgenza deve essere prestata particolare attenzione alle funzioni respiratorie, cardiovascolari e del sistema nervoso centrale. 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 dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.
Se la depressione del SNC è grave deve essere considerato l'uso 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: ansiolitici, derivati benzodiazepinici, 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 transmembrana postsinaptica.
Il bromazepam presenta le proprietà farmacologiche caratteristiche dei tranquillanti benzodiazepinici. In particolare negli animali da laboratorio esplica effetti addomesticanti, miorilassanti, anticonvulsivi e decondizionanti che risultano, in rapporto a quelli del clordiazepossido, rispettivamente all'incirca pari a 4, 10 e 16 volte superiori. Il bromazepam a basse dosi attua un pronto controllo degli squilibri emozionali (stati di tensione, ansia, associati o meno a depressione) e di conseguenza la normalizzazione delle turbe viscerali e genericamente somatiche che trovano una loro genesi o, comunque una concausa scatenante o aggravante, in una perturbazione dell'equilibrio psico-emotivo del soggetto.
A dosaggi particolarmente 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 α1-glicoproteina acida. Il volume di distribuzione è di circa 50 litri.
Il bromazepam è una benzodiazepina descrivibile con un modello ad un solo compartimento.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (dotato di attività farmacologica ma 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 40mL/min.
Nelle urine, rispetto alla dose somministrata, si ritrova solamente il 2% di bromazepam in quanto tale, il glucuronoconiugato 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 clarence minore e quindi anche un'emività di eliminazione più lunga.

Pazienti con compromissione renale
Non sono stati condotti studi.

Pazienti con compromissione epatica
Non sono stati condotti studi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 convulsive 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

Bromazepam ratiopharm 1,5 mg compresse
Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, talco, magnesio stearato.

Bromazepam ratiopharm 3 mg compresse
Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, talco, magnesio stearato, ossidi di ferro rosso (E 172).

Bromazepam ratiopharm 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione
Saccarina sodica, disodio edetato, aromi misti di frutta, acqua depurata, glicole propilenico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bromazepam ratiopharm 1,5 mg compresse
Blister in accoppiato di alluminio e materiale plastico contenente 20 compresse da 1,5 mg racchiuso in un astuccio di cartone litografato.

Bromazepam ratiopharm 3 mg compresse
Blister in accoppiato di alluminio e materiale plastico contenente 20 compresse da 3 mg racchiuso in un astuccio di cartone litografato.

Bromazepam ratiopharm 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione
Flacone in vetro scuro contenente 20 ml di soluzione per gocce orali (2,5 mg/ml), con contagocce in polietilene racchiuso in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bromazepam ratiopharm 1,5 mg compresse *20 compresse* A.I.C. n. 035648017
Bromazepam ratiopharm 3 mg compresse 20 compresse A.I.C. n. 035648029
Bromazepam ratiopharm 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione flacone da 20 ml A.I.C. n. 035648031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Novembre 2003
Data del rinnovo più recente:20 Novembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).