

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROTIZOLAM EG 0,25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene:

Principio attivo: brotizolam 0,25 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio amido glicolato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa divisibile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate solamente quando l'insonnia è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Se non diversamente prescritto dal medico, si raccomandano i seguenti dosaggi:

Adulti: 0,25 mg

Anziani: 0,125 mg - 0,25 mg

Il medicinale deve essere assunto con una modesta quantità di liquido appena prima di andare a letto.

Dopo l'assunzione di brotizolam, il paziente deve assicurarsi di avere un periodo di 6-7 ore per riposare o dormire.

Il trattamento deve essere iniziato alla minima dose raccomandata.

La dose massima raccomandata di 0,25 mg non deve essere superata a causa dell'aumento del rischio di insorgenza di effetti indesiderati a carico del SNC.

Nei pazienti con funzionalità epatica ridotta, la dose deve essere diminuita.

I dati disponibili dimostrano che l'aggiustamento della dose non è necessario in caso di funzionalità renale ridotta.

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento varia da pochi giorni a un massimo di due settimane. La riduzione graduale della dose deve essere adattata su base individuale.

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

#### 4.3 Controindicazioni

Brotizolam è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre benzodiazepine.

Brotizolam è controindicato in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea notturna e insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.4).

L'uso del medicinale è controindicato in caso di rare condizioni ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

Brotizolam è controindicato durante la gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

BROTIZOLAM EG è da utilizzarsi solo negli adulti, non sono stati eseguiti studi per la somministrazione di questo medicinale nei bambini. Pertanto, BROTIZOLAM EG non deve essere somministrato a bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Tolleranza:

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine a breve durata d'azione.

### Dipendenza:

L'uso delle benzodiazepine può portare allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi medicinali. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; è inoltre maggiore nei pazienti con una storia di abuso di alcool o di droga, nei quali brotizolam non deve essere utilizzato.

Quando brotizolam è utilizzato in concomitanza con alcol, possono accentuarsi sedazione, fatica e riduzione della concentrazione (vedere paragrafo 4.5).

Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, la brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da astinenza. Questi sintomi da astinenza comprendono ad esempio cefalea, dolori muscolari, ansia e tensione estrema, irrequietezza, confusione o irritabilità.

In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

Dopo l'interruzione del trattamento può verificarsi un fenomeno di rimbalzo che consiste nella ricomparsa, in forma aggravata, dei sintomi che avevano portato al trattamento con una benzodiazepina. Tale effetto può essere accompagnato da altre reazioni, che includono cambiamenti d'umore, ansia e irrequietezza.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si raccomanda di diminuire gradualmente il dosaggio.

### Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le due settimane. La riduzione graduale della dose deve essere adattata su base individuale.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata e spiegare esattamente come il dosaggio deve essere progressivamente diminuito.

Inoltre, è importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni di rimbalzo, riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del medicinale.

Vi sono indicazioni per prevedere che, nel caso vengano usate benzodiazepine con una breve durata d'azione, i sintomi da astinenza possano manifestarsi nell'intervallo fra una dose e l'altra, soprattutto se il dosaggio è alto.

### Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda che può manifestarsi anche a dosaggi terapeutici ed il rischio aumenta con i dosaggi più alti. Gli effetti relativi all'amnesia anterograda possono essere associati ad anomalie del comportamento. Il più delle volte questa condizione si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del medicinale; quindi, per ridurre tale rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter avere un periodo sufficiente di sonno non interrotto, generalmente di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

### Depressione

L'uso di benzodiazepine può smascherare una depressione pre-esistente.

### Reazioni psichiatriche e "paradosse"

Durante l'uso di benzodiazepine possono verificarsi: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato ed effetti avversi comportamentali.

Qualora ciò si verificasse, l'uso del medicinale deve essere sospeso.

Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

### Rischio da uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di BROtizOLAM EG e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o derivati come BROtizOLAM EG con oppioidi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere BROtizOLAM EG in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro (se del caso) di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Gruppi specifici di pazienti

Per gli anziani e i pazienti con ridotta funzionalità epatica si deve prendere in considerazione l'assunzione di una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Una dose inferiore è raccomandata egualmente per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica con ipercapnia, a causa del rischio di depressione respiratoria soprattutto durante la notte.

Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica, poiché questi medicinali possono far precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Brotizolam in monoterapia non è raccomandato per il trattamento di psicosi.

Brotizolam non deve essere utilizzato da solo per il trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione in quanto in tali pazienti potrebbe far precipitare comportamenti suicidari.

Brotizolam non deve essere usato in pazienti con precedenti di abuso di alcool o droghe.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

BROTIZOLAM EG contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

BROTIZOLAM EG contiene 110,000 mg di lattosio per compressa.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Quando brotizolam è prescritto insieme con altri deprimenti del SNC, può verificarsi un potenziamento degli effetti a livello nervoso centrale.

Tali potenziali interazioni devono essere considerate con una varietà di agenti inclusi gli antipsicotici (neurolettici), gli ipnotici, gli ansiolitici, i sedativi, gli antidepressivi, gli analgesici narcotici, gli anti-epilettici, gli anestetici e gli antistaminici sedativi.

Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche un'accentuazione del senso di euforia, che può portare ad un aumento della dipendenza psichica.

Quando brotizolam è usato in associazione con alcool, possono aumentare la sedazione, l'affaticamento e la diminuzione della concentrazione.

L'assunzione contemporanea di alcool va evitata. L'effetto sedativo può aumentare se il medicinale è assunto in concomitanza con alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari.

Studi di interazione in vitro suggeriscono un significativo contributo da parte del CYP 3A4 sul metabolismo epatico del brotizolam.

Le potenziali interazioni farmacocinetiche con altri medicinali e la conseguente alterazione dell'attività di brotizolam devono pertanto essere tenute in considerazione quando brotizolam è somministrato con induttori, come la rifampicina (potenziale mancanza di efficacia di brotizolam) o inibitori, come il ketoconazolo (potenziale aumento della tossicità di brotizolam) del CYP 3A4.

#### **Oppioidi:**

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o derivati come BROTIZOLAM EG con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono disponibili dati su brotizolam sufficienti ad accertarne la sicurezza d'impiego durante la gravidanza e l'allattamento.

Di conseguenza, l'uso di brotizolam non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento.

Se il medicinale viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento, nel caso intenda intraprendere una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se, sebbene non raccomandato, per assolute necessità mediche, il brotizolam viene somministrato in fase avanzata di gravidanza o durante il parto, si possono prevedere sul neonato effetti quali: ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata ("Floppy Infant Syndrome" o ipotonia del lattante), causati dall'azione farmacologica del medicinale.

Inoltre, i bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine cronicamente durante le ultime fasi della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare sintomi da astinenza nel periodo post-natale. Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, il brotizolam non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno.

Per brotizolam non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. Studi preclinici effettuati con brotizolam non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sull'effetto del medicinale sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati che durante il trattamento si possono verificare effetti indesiderati quali sedazione, amnesia, riduzione delle capacità psico-motorie.

La compromissione psico-motoria può aumentare il rischio di cadute e di incidenti stradali. L'assunzione concomitante di alcol e/o di medicinali deprimenti il SNC può potenziare questa compromissione. Nel caso di insufficiente durata del sonno, la probabilità di riduzione della vigilanza è aumentata.

Si deve pertanto raccomandare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari. Se il paziente manifesta uno di questi effetti, devono essere evitate attività potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti indesiderati osservati finora sono correlati all'azione farmacologica del medicinale. Questi effetti sono presenti in modo predominante all'inizio della terapia e solitamente regrediscono con la prosecuzione del trattamento. Il rischio di dipendenza (ad esempio effetto rebound, alterazioni dell'umore, ansia e irrequietezza) aumenta con la durata della terapia con brotizolam, la quale non deve eccedere le due settimane.

Per la determinazione della frequenza degli effetti indesiderati sono stati raggruppati i dati provenienti da studi in cui 2.603 soggetti, tra volontari sani adulti e pazienti, sono stati trattati con brotizolam per un periodo compreso tra 1 giorno e 26 settimane.

Le frequenze di seguito elencate si riferiscono a 1.259 soggetti, volontari sani e pazienti, trattati con brotizolam al dosaggio raccomandato di 0,25 mg.

Frequenze in accordo alla convenzione MedDRA:

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 psichiatrici

Non comune: incubi, dipendenza da farmaco, depressione, alterazione dell'umore, ansia, disturbi emozionali, comportamenti anomali, agitazione, disturbo della libido.

Raro: stato confusionale, irrequietezza

##### Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, cefalea.

Non comune: vertigini, sedazione, atassia, amnesia anterograda, demenza\* #, alterazione mentale\* #, riduzione delle capacità psico-motorie\* #.

Raro: riduzione dei livelli di coscienza.

##### Patologie dell'occhio

Non comune: diplopia

##### Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali.

Non comune: secchezza della bocca

##### Patologie epatobiliari

Non comune: disturbi epatici, ittero.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee.

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sindrome da astinenza, reazioni paradosse, "effetti di rimbalzo", irritabilità, sensazione di affaticamento.

#### Esami diagnostici

Non comune: anomalie nei test di funzionalità epatica.

#### Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Incidenti stradali \*\*, cadute \*\*.

\*) Questi effetti indesiderati non sono stati osservati durante gli studi clinici tra i 1.259 soggetti esposti a brotizolam alla dose di 0,25 mg.

\*) Effetto di classe delle benzodiazepine.

#### Dipendenza

L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare astinenza o fenomeni di rimbalzo (vedere paragrafo 4.4). Si può verificare dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine.

#### **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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Come con altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe rappresentare un pericolo mortale a meno che queste non siano state assunte contemporaneamente ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi specialità medicinale, è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze. In caso di sovradosaggio di benzodiazepine per uso orale, bisogna indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie respiratorie, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni cardiovascolari e respiratorie devono essere attentamente monitorate nell'unità di terapia intensiva.

Il sovradosaggio con benzodiazepine si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del SNC, che variano dall'obnubilamento al coma. Nei casi di lieve entità, 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. Il flumazenil può essere usato come antidoto. Prima dell'uso consultare il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi, derivati benzodiazepinici

Codice ATC N05CD09.

Brotizolam è una tienotriazolodiazepina (etrazepina).

Brotizolam si fissa specificamente e con alta affinità ai recettori benzodiazepinici del sistema nervoso centrale.

Riduce il tempo necessario per addormentarsi e il numero dei risvegli diminuisce, aumenta la durata del sonno.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

## **Assorbimento**

Brotizolam somministrato per via orale è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale. Dopo una singola dose orale da 0,25 mg, si è osservata una concentrazione massima plasmatica media di  $5,5 \pm 0,7$  ng/ml raggiunta in  $45 \pm 12$  min.

L'assorbimento avviene con un evidente processo di primo passaggio con una emivita di assorbimento mediamente di  $14,9 \pm 8,5$  min.

La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale è approssimativamente del 70%.

## **Distribuzione**

Brotizolam si lega per l'89-95% alle proteine plasmatiche e ha una emivita apparente di distribuzione da 7 a 26 min.

Le aree sottese dalle curve di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) mostrano valori compresi tra  $31,0 \pm 5,7$  ng h/ml e  $56,6 \pm 21,3$  ng h/ml. Brotizolam è ben distribuito nel corpo umano, con un volume medio apparente di distribuzione di circa 0,66 l/kg.

Negli animali, brotizolam attraversa la barriera placentare e viene anche escreto nel latte materno.

## **Metabolismo**

Brotizolam è metabolizzato tramite reazioni ossidative nel fegato dal CYP 3A4; il percorso metabolico preferito è l'idrossilazione ai differenti siti di reazione della molecola brotizolam, e cioè il gruppo metile e l'anello diazepinico.

Tutti i metaboliti idrossilati sono quasi completamente coniugati all'acido glucuronico e/o all'acido solforico.

I metaboliti idrossilati sono meno attivi rispetto al composto di origine, e si ritiene non contribuiscano agli effetti clinici.

## **Eliminazione**

Circa due terzi di brotizolam somministrato per via orale sono eliminati per via renale, il rimanente con le feci. Meno dell'1% della dose somministrata si ritrova immutato nelle urine. I principali metaboliti di brotizolam l' $\alpha$ -idrossibrotizolam e il 6-idrossibrotizolam possono essere rilevati nelle urine a concentrazioni pari al 27% e 7%, rispettivamente.

Nelle urine possono essere rilevati anche altri metaboliti altamente polari, probabilmente con più di un gruppo idrossi, nonché una sostanza meno polare di brotizolam.

L'emivita media di eliminazione di brotizolam dal plasma è breve e varia tra le 3 e le 8 ore nei soggetti sani.

Brotizolam è stato classificato come una benzodiazepina a breve durata d'azione. I valori di clearance orale media apparente di brotizolam ottenuti dopo una dose orale di 0,25 mg erano compresi tra 128,36 e 188,37 ml/min. Le differenze osservate possono essere attribuite ai metodi di determinazione utilizzati, vale a dire RIA (Radio Immuno Assay), GLC (Gas-Liquid Chromatography).

L'assunzione giornaliera di 0,25 mg di brotizolam non ha portato ad accumulo o a modifiche della farmacocinetica di brotizolam in confronto alla somministrazione singola.

## **Proprietà farmacocinetiche in gruppi speciali di popolazione:**

### Anziani

In seguito a somministrazione orale di 0,25 mg, il tempo medio alla concentrazione plasmatica di picco nei pazienti anziani (età media 82 anni) è leggermente superiore a quello osservato in soggetti più giovani (età media 23 anni), ovvero 1,7 ore contro 1,1 ore. La concentrazione media al picco nei pazienti anziani dopo la stessa dose per via orale è di circa 5,6 ng/ml, e non mostra alcuna differenza con quella calcolata in studi condotti su soggetti giovani sani. L'emivita di eliminazione orale è nettamente superiore a quella osservata nei volontari giovani (9,1 ore contro 5,0 ore,  $p < 0,02$ ). La biodisponibilità assoluta di brotizolam nei pazienti anziani è di circa il 66%. Dopo la somministrazione continua di una dose di 0,25 mg di brotizolam per tre settimane, non si è osservato né accumulo né una più rapida eliminazione di medicinale. Brotizolam dimostra una farmacocinetica lineare fino alla dose di 1,5 mg.

### Insufficienza renale

Le proprietà farmacocinetiche di brotizolam rimangono sostanzialmente invariate in pazienti con vari gradi di insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 15$  ml/min, 15 - 45 ml/min e 45 - 80 ml/min). L'emivita media di eliminazione dal sangue è stata stimata rispettivamente in 8,15 ore, 6,90 ore e 7,61 ore in pazienti con lieve, moderata e grave insufficienza renale.

### Insufficienza epatica

Il tempo al picco di assorbimento e al picco di concentrazione di brotizolam in pazienti con cirrosi epatica è simile a quello osservato in soggetti sani mentre l'emivita risulta allungata. Il legame con le proteine e la

clearance di brotizolam libero sono più bassi di quelli osservati nei soggetti sani, mentre il valore medio di emivita di eliminazione è di 12,8 ore (9,4 - 25 ore).

#### Alcol

Il concomitante consumo di alcol determina una diminuzione significativa della clearance di brotizolam (1,85 ml/min/kg contro 2,19 ml/min/kg), un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco (5,3 ng/ml contro 4,3 ng/ml) e una emivita di eliminazione finale prolungata (5,2 ore contro 4,4 ore).

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

Brotizolam ha una tossicità acuta molto bassa: i valori di DL<sub>50</sub> orale sono > 10 g/kg nel topo e nel ratto e > 2 g/kg nel coniglio e nel cane. Manifestazioni cliniche includono atassia e sedazione in tutte le specie studiate. In studi di tossicità a dose orale ripetuta nei ratti (con sonda gastrica o additivo alimentare) per un massimo di 13 settimane, il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato di 0,3 mg/kg/die e superiore. Non si è verificato nessun decesso. Oltre all'effetto sedativo i ratti trattati con 100 mg/kg/die e con dosi maggiori hanno mostrato aggressività. Si è sviluppata una tolleranza al medicinale. Al termine del periodo di trattamento, i ratti trattati con 400 mg/kg/die e con dosi più alte mostravano epatomegalia e aumento del colesterolo sierico. All'interruzione del trattamento si sono verificati segni di astinenza. Tutti gli effetti conseguenti al trattamento erano reversibili.

I ratti trattati con 400 mg/kg/die, equivalenti a circa 12.000 volte la MRHD (Maximum Recommended Human Dose) su base mg/m<sup>2</sup>, hanno evidenziato un aumento della mortalità a causa delle cattive condizioni generali, nonché risultati istopatologici di fosfolipidosi nel polmone, pielonefrite e atrofia dei testicoli.

Le scimmie (tipo Rhesus) hanno tollerato 1 mg/kg/die per 12 mesi (NOAEL). Alle dosi medie (di 10 o 7 mg/kg/die per 3 o 12 mesi), sono state osservate atassia, ridotta attività e sonnolenza. L'aumento di appetito ha determinato l'aumento di peso corporeo e i conseguenti effetti secondari.

A dosi elevate (di 100 o 50 mg/kg/die), sono stati osservati spasmi muscolari con iperreflessia. Dopo l'interruzione del trattamento sono stati osservati segni di astinenza. Nello studio a 3 mesi tutti i sintomi riscontrati sono risultati reversibili. Brotizolam non è risultato embriotossico, né teratogeno a dosi orali fino a 30 mg/kg/die (ratto) e 9 mg/kg/die (coniglio).

Nel ratto sono stati osservati effetti embriotossici a dosi tossiche nella madre, pari a 250 mg/kg/die e superiori (equivalenti a circa 8.000 volte la MRDH su base mg/m<sup>2</sup>).

La fertilità non viene compromessa a dosi fino a 10 mg/kg/die.

In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale condotto nel ratto la NOAEL era di 0,05 mg/kg/die.

A dosi di 2,5 mg/kg/die (equivalente a 80 volte la MRDH su base mg/m<sup>2</sup>) e a dosi maggiori che hanno causato sedazione e un più ridotto aumento di peso corporeo nelle femmine, la vitalità dei cuccioli durante l'allattamento è risultata ridotta. A 10 mg/kg/die e a dosi superiori è stato osservato un aumento della mortalità della prole.

I risultati degli studi di mutagenicità effettuati (test di Ames, test del micronucleo di midollo osseo nei topi, test citogenetici nel midollo osseo di criceto cinese e "dominant lethal test" nei topi) hanno avuto esito negativo.

Brotizolam non ha mostrato alcun potenziale tumorigeno negli studi di carcinogenesi nel topo trattato con dosi fino a 200 mg/kg. Nello studio nel ratto, la NOAEL è risultata di 10 mg/kg/die. A 200 mg/kg/die sono stati riscontrati cambiamenti iperplastici e neoplastici a livello tiroideo, nel timo e nell'utero, ma sono considerati specie-specifici, legati allo stress o incidentali e quindi non rilevanti per l'uso del medicinale nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, sodio amido glicolato, magnesio stearato, gelatina.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio da 30 compresse divisibili.

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

Per liberare una compressa è necessario premere sul blister dalla parte in plastica.

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

EG S.p.A.– Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

AIC n. 041128036 - 0,25 mg compresse, 30 compresse divisibili

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

14 Febbraio 2013 / 14 Febbraio 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco