

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROMAZEPAM ABC 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: Bromazepam 2,5 mg

Eccipienti con effetti noti:

- Sodio (da saccarina sodica e sodio edetato) meno di 1 mmol (23 mg) per dose da 3 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'
- Glicole propilenico 983 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Bromazepam ABC è disponibile in 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

Per la variabilità delle risposte individuali la posologia va regolata caso per caso.

Bromazepam ABC: in media da 1,5 a 3 mg, 2-3 volte al giorno (15-30 gocce 2-3 volte al dì).

Nel trattamento di pazienti anziani o pazienti con ridotta funzionalità epatica, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

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 deve 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 deve 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 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 insufficienza epatica (le benzodiazepine non sono indicate nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono causare encefalopatia);
- Sindrome da apnea notturna;

- Glaucoma ad angolo stretto;
- Intossicazione acuta da alcool, 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 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 deve essere limitata.

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

Uso concomitante di alcool/deprimenti del SNC

L'uso concomitante di Bromazepam ABC con alcool 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 rilevanti (vedere paragrafo 4.5).

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.

Nelle prime fasi del trattamento il paziente deve essere controllato con regolarità per identificare il dosaggio e la frequenza di somministrazione minimi efficaci e per prevenire un eventuale sovradosaggio nel corso del trattamento.

Rischio dall'uso concomitante con oppioidi:

L'uso concomitante di BROMAZEPAM ABC ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come BROMAZEPAM ABC, o medicinali correlati ad esse, con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere BROMAZEPAM ABC 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 sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (ove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine e di composti benzodiazepino-simili può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica 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. La possibilità di dipendenza è ridotta quando BROMAZEPAM ABC è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine.

Sintomi da sospensione.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco 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 crisi epilettiche. 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, iperreflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

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 una 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. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono 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.

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 paradose

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e sono noti altri eventi 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 BROMAZEPAM ABC. 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 ai 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: 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 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 grave insufficienza epatica: le benzodiazepine non sono indicate in questi i pazienti in quanto possono precipitare l'encefalopatia epatica.

Pazienti con insufficienza renale: BROMAZEPAM ABC 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 BROMAZEPAM ABC (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e altri agenti psicofarmacologici).

Pazienti con psicosi: le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

BROMAZEPAM ABC contiene sodio

BROMAZEPAM ABC contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per una dose di 3 mg (pari a 30 gocce di soluzione orale), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

BROMAZEPAM ABC contiene glicole propilenico

BROMAZEPAM ABC contiene 1180 mg di glicole propilenico per una dose di 3 mg (pari a 30 gocce di soluzione orale) equivalente a 983 mg /ml

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

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 propilene glicole 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 propilene glicole 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 propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Gli effetti delle benzodiazepine quando somministrate in concomitanza ad alcool o ad altri farmaci deprimenti del 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 con 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 psichica.

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 medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come BROMAZEPAM ABC, o medicinali correlati ad esse, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4)

Interazioni farmacocinetiche

Inibitori del citocromo P450

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici ossidativi (specialmente il 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 un aumento di euforia, portando ad un aumento della dipendenza psichica.

Le somministrazioni concomitanti 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 aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

4.6. Fertilità, gravidanza ed 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. Sebbene non siano disponibili dati clinici specifici molti dati provenienti da studi di coorte indicano che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre non è associata ad un rischio aumentato di malformazioni maggiori. Tuttavia, alcuni studi epidemiologici preliminari caso-controllo hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di rischio di schisi orali in neonati. I dati hanno indicato che il rischio di nascita di un bambino con schisi orale, dopo un'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.

Il trattamento con benzodiazepine a dosi elevate, durante il secondo e/o il 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, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio anche a basse dosi, può verificarsi nel neonato la sindrome del "bambino flaccido" caratterizzata da ipotonia assiale e problemi nella suzione con conseguente scarso aumento ponderale. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da 1 a 3 settimane, a seconda dell'emivita del prodotto. A dosi elevate si possono verificare nei neonati depressione respiratoria o apnea e ipotermia.

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 dopo la nascita e in assenza di sindrome del "bambino flaccido".

Tenendo conto di questi dati, l'uso di bromazepam durante la gravidanza può essere preso in considerazione, solo se le indicazioni terapeutiche e la posologia vengono rigorosamente rispettate.

Se il trattamento con bromazepam è necessario durante l'ultimo trimestre di gravidanza, alte dosi devono essere evitate e i neonati devono essere monitorati per evitare i sintomi di astinenza e/o della sindrome del "bambino flaccido".

Allattamento

Poiché il bromazepam è escreto nel latte materno, non ne è raccomandato l'uso nelle 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 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 compromessa può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

4.8. Effetti indesiderati

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati verificatisi a seguito di somministrazione di Bromazepam ABC.

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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).

MedDRA SOC - Classificazione sistemica organica	Effetti Indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	
frequenza non nota	Ipersensibilità, shock anafilattico, angioedema
Disturbi psichiatrici	
frequenza non nota	Stato confusionale*, disturbi emotivi*, alterazioni della libido*, dipendenza**, abuso del farmaco**, sindrome da sospensione Depressione Reazioni paradose quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento** Amnesia anterograda**, disturbi della memoria
Patologie del sistema nervoso	
frequenza non nota	Sonnolenza*, cefalea*, capogiri*, riduzione della vigilanza*, atassia*
Patologie dell'occhio	
frequenza non nota	Diplopia* visione offuscata
Patologie cardiache	
frequenza non nota	Insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna
Patologie gastrointestinali	
frequenza non nota	Nausea*, vomito*, costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
frequenza non nota	Eruzione cutanea, prurito, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
frequenza non nota	Debolezza muscolare*
Patologie renali e urinarie	
frequenza non nota	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
frequenza non nota	Stanchezza*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
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 nei pazienti 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 ai 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 psichica. È stato segnalato 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 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 del carbone attivo in pazienti privi di conoscenza, è indispensabile la protezione delle vie aeree. In caso di ingestione mista deve 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 somministrato 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. PROPRIETA' 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.

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. BROMAZEPAM ABC a basse dosi riduce selettivamente gli stati di tensione o di ansia associati o meno a depressione, 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 della concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 2 ore dopo 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.

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 α 1-glicoproteina acida. Il volume di distribuzione è di 50 litri. Il bromazepam è una benzodiazepina descrivibile con un modello ad un solo compartimento.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il bromazepam viene 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 predominanti: 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 isoenzimi 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 isoenzimi 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 gruppi particolari di pazienti

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.

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

BROMAZEPAM ABC 2.5 mg/ml gocce orali, soluzione

Saccarina sodica, disodio edetato (sequestrene Na2), aromi misti di frutta, acqua depurata, glicole propilenico

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Gocce orali, soluzione: 3 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 9 mesi.

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

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

BROMAZEPAM ABC Gocce orali, soluzione:

Flacone in vetro scuro contenenti 20 ml e da 30 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 e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A.

Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2,5 mg/ml gocce orali soluzione- flacone da 20 ml : A.I.C. n. 039319013

2,5 mg/ml gocce orali soluzione- flacone da 30 ml : A.I.C. n. 039319025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO