

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROMAZEPAM PENZA 1,5 mg compresse

BROMAZEPAM PENZA 3 mg compresse

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BROMAZEPAM PENZA 1,5 mg compresse

Una compressa contiene - Principio attivo: bromazepam mg 1,5

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

BROMAZEPAM PENZA 3 mg compresse

Una compressa contiene- Principio attivo: bromazepam mg 3

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

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

Un ml di soluzione contiene - Principio attivo: bromazepam mg 2,5

Eccipiente con effetti noti: propilene glicole

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

Posologia

Per la variabilità delle risposte individuali la posologia va regolata caso per caso. La dose media di BROMAZEPAM PENZA varia da 1,5 a 3 mg, 2-3 volte al giorno (1-2 compresse da 1,5 mg 2-3 volte al di oppure 1 compressa da 3 mg 2-3 volte al di, oppure 15-30 gocce 2-3 volte al di).

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

Ansia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe 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.

Insomnia

Il trattamento dovrebbe 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 dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

La dose massima non dovrebbe essere superata.

Popolazione pediatrica

Le benzodiazepine non devono essere date ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

4.3 Controindicazioni

Bromazepam è controindicato in pazienti con:

- nota ipersensibilità alle benzodiazepine,
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- grave insufficienza respiratoria,
- grave insufficienza epatica (le benzodiazepine non sono indicate per trattare pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono causare encefalopatia),
- miastenia grave,
- sindrome di 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 connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Pertanto, in pazienti con segni e sintomi di disturbo depressivo o tendenze suicide, bromazepam deve essere usato con cautela e la prescrizione dovrebbe essere limitata.

Anamnesi medica di abuso di alcol e droghe

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

Uso concomitante di alcol/depressori del SNC

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

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

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

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di BROMAZEPAM PENZA ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di sedativi quali benzodiazepine e farmaci correlati, come BROMAZEPAM PENZA e oppioidi, deve essere limitata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere BROMAZEPAM PENZA in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

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

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine e di composti benzodiazepino-simili può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica da questi 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 alcool.

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

L'abuso è stato segnalato più comunemente nei poliabusatori.

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

Sintomi da sospensione

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione improvvisa del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, diarrea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione,

iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o convulsioni. Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possano diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

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

Insonnia ed ansia da rimbalzo

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile a seconda dell'indicazione (vedere paragrafo 4.2) e non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica.

All'inizio del trattamento può essere utile informare il paziente che lo stesso sarà di durata limitata (vedere paragrafo 4.2) e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e quindi, per ridurre il rischio, ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrottamente per diverse ore (vedere paragrafo 4.8). Gli effetti amnesici possono essere associati ad alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.8). L'amnesia anterograda può comparire utilizzando le dosi terapeutiche più alte (è stata documentata con 6 mg): il rischio è superiore a dosaggi più elevati.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e sono noti altri effetti avversi legati al comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Queste 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 di BROMAZEPAM PENZA. 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

Popolazione pediatrica

Le benzodiazepine non devono essere somministrate a pazienti di età inferiore ai 18 anni 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

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

Pazienti con insufficienza renale

BROMAZEPAM PENZA 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 PENZA (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicotropi).

Pazienti con psicosi

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Compresse: pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non dovrebbero assumere questo medicinale.

Gocce: Bromazepam Pensa gocce contiene 962 mg/ml di propilene glicole (dose per 25 gocce corrispondenti a 2.5 mg di bromazepam).

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 e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Le benzodiazepine producono un effetto additivo quando vengono co-somministrate con alcool o con altri depressivi del SNC. L'assunzione concomitante di alcool va evitata (vedere paragrafo 4.4).

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

Bromazepam deve essere somministrato con cautela in associazione con altri farmaci che deprimono il SNC. L'effetto depressivo centrale può aumentare nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici ansiolitici/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, oppioidi, antiepilettici, anestetici e antistaminici H1 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 la funzione respiratoria, fra cui gli oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi), soprattutto nei pazienti anziani.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali BROMAZEPAM Pensa con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. 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.

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

La somministrazione concomitante di bromazepam con forti inibitori del citocromo P3A4 (ad 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 verificare un aumento dell'euforia, portando a un aumento della dipendenza psichica.

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

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

In uno studio condotto in vitro su epatociti umani bromazepam non ha indotto enzimi epatici ossidativi. La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'impiego di bromazepam in gravidanza non è ancora stata stabilita. Una revisione delle segnalazioni spontanee di eventi avversi al farmaco ha mostrato un'incidenza sovrapponibile a quella che ci si potrebbe attendere in una popolazione simile non trattata. Un aumento del rischio di malformazioni congenite associate all'uso di diazepam, meprobamato e clordiazepossido, durante il primo trimestre di gravidanza, è stato osservato in diversi studi. Bromazepam deve essere evitato durante la gravidanza a meno che non sia disponibile un'alternativa più sicura. Tuttavia, alcuni studi epidemiologici preliminari caso-controllo, hanno mostrato un aumento dell'incidenza di rischio di schisi orale in neonati. I dati indicano che il rischio di nascita di un bambino con schisi orale dopo l'esposizione a benzodiazepine tramite la madre è inferiore a 2/1000 a fronte di un tasso atteso per tali difetti di circa 1/1000 nella popolazione generale.

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

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

Se Bromazepam Pensa 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

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

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli 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

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante il trattamento con bromazepam con le seguenti frequenze:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$; $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$; $< 1/100$

Raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	
Frequenza non nota	Ipersensibilità, shock anafilattico, angioedema
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Frequenza non nota	Stato confusionale*, disorientamento*, disturbi dello stato emotivo e dell'umore*, alterazioni della libido, dipendenza da farmaco**, abuso da farmaco**, sindrome da sospensione** Depressione Reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento ** nervosismo, ansia, sogni anormali, iperattività, amnesia anterograda**, disturbi della memoria
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Frequenza non nota	Sonnolenza*, cefalea*, capogiri*, riduzione della vigilanza*, atassia*
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Frequenza non nota	Diplopia*, visione offuscata
<i>Patologie cardiache</i>	
Frequenza non nota	Insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Frequenza non nota	Patologie gastrointestinali, nausea*, vomito*, costipazione
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Frequenza non nota	Eruzione cutanea, prurito, orticaria
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	

Frequenza non nota	Debolezza muscolare*
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Frequenza non nota	Ritenzione urinaria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Frequenza non nota	Stanchezza*
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Frequenza non nota	Cadute, fratture***

*Questi effetti indesiderati si verificano soprattutto all'inizio della terapia e generalmente scompaiono con le successive somministrazioni.

**Vedere paragrafo 4.4 avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

***Il rischio di cadute e di fratture aumenta nei pazienti che assumono in concomitanza dei sedativi (incluse bevande alcoliche) e negli anziani.

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

EFFETTI INDESIDERATI DELLA CLASSE DELLE BENZODIAZEPINE (BDZ)

Amnesia

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

Depressione

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

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

Insonnia ed ansia di rimbalzo

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

Dipendenza

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le benzodiazepine causano comunemente 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 portare a disartria, areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma.

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti depressivi respiratori associati alle benzodiazepine sono più seri nei pazienti con patologie respiratorie.

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

Trattamento

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETA' 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 membrana postsinaptica.

Il bromazepam a basse dosi riduce selettivamente gli stati di tensione o di ansia associati o meno a depressione

A dosaggi elevati compare un effetto sedativo e miorilassante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il bromazepam è assorbito velocemente e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 2 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta delle compresse di bromazepam è del 60%.

Il cibo può ridurre la biodisponibilità di bromazepam. Durante somministrazioni ripetute di bromazepam l'entità dell'assorbimento rimane costante; allo stato stazionario sono osservate le concentrazioni attese con conferma di cinetica lineare del farmaco.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale

Non stati condotto studi.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La 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.

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 sierica e un aumento borderline delle SGPT (ALT), di entità da lieve a moderata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

BROMAZEPAM PENSA 1,5 mg compresse

Una compressa contiene: cellulosa microgranulare 132,5 mg, lattosio 118,5 mg, talco F.U. 2 mg, magnesio stearato 0,5 mg.

BROMAZEPAM PENSA 3 mg compresse

Una compressa contiene: cellulosa microgranulare 133,3 mg, lattosio 115,5 mg, talco 2 mg, magnesio stearato 0,5 mg, E172 0,7 mg.

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

Un ml contiene: saccarina 3,77 mg, disodio edetato (sequestrene Na₂) 0,10 mg, aromi misti di frutta 30 mg, acqua depurata 50 mg, glicole propilenico q.b. a 1 ml.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

BROMAZEPAM PENSA 1,5 mg compresse: 3 anni

BROMAZEPAM PENSA 3 mg compresse: 3 anni

BROMAZEPAM PENSA 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e capacità del contenitore

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

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

Flacone in vetro scuro contenente 30 ml di soluzione per gocce orali (2,5 mg/ml), con contagocce in polietilene racchiuso in un astuccio di cartone

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.

Via Ippolito Rosellini, 12

20161 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BROMAZEPAM PENSA 1,5 mg compresse: AIC n.: 035954015

BROMAZEPAM PENSA 3 mg compresse: AIC n.: 035954027

BROMAZEPAM PENSA 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone da 20 ml:

AIC n.: 035954039

BROMAZEPAM PENSA 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione – flacone da 30 ml:

AIC n.: 035954041

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2004/ Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO