

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROMAZEPAM ACCORD 1,5 mg compresse
BROMAZEPAM ACCORD 3 mg compresse
BROMAZEPAM ACCORD 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BROMAZEPAM ACCORD 1,5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: bromazepam 1,5 mg

Eccipienti: lattosio monoidrato

BROMAZEPAM ACCORD 3 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: bromazepam 3 mg

Eccipienti: lattosio monoidrato

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

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: bromazepam 2,5 mg

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

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

La dose media di Bromazepam Accord varia da 1,5 a 3 mg, 2-3 volte al giorno (1-2 compresse da 1,5 mg 2-3 volte al dì oppure 1 compressa da 3 mg 2-3 volte al dì, oppure 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 dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

Insonnia

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

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

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

La dose massima non deve essere superata.

4.3 Controindicazioni

Bromazepam è controindicato in pazienti con:

- Miastenia gravis
- Nota ipersensibilità alle benzodiazepine
- Ipersensibilità al bromazepam o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Grave insufficienza respiratoria
- Grave insufficienza epatica (le benzodiazepine non sono indicate nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica grave, 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 di 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.

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

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.

Uso concomitante di alcool e/o altri farmaci deprimenti il SNC

L'uso concomitante di bromazepam con alcool e/o con sostanze deprimenti il SNC deve essere evitata, poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici di bromazepam, tra i quali possibile sedazione profonda, depressione respiratoria e / o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni").

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, nausea e/o 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 dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Bromazepam Accord ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come Bromazepam Accord 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 Accord in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia al 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 di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove 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 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 alcol o droga.

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

Sintomi da sospensione

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata 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 (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”) a seconda dell'indicazione, 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.

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

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, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e sono noti altri effetti avversi legati al comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica.

Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso di Bromazepam Accord. 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 suicidarie).

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 dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”).

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 nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia epatica.

Pazienti con insufficienza renale: Bromazepam Accord 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 Accord (così come è consigliato con altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Bromazepam Accord compresse contiene Lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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 che deprimono il SNC possono essere aumentati. L'assunzione concomitante con alcool va evitata (vedere paragrafo 4.4).

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

Il 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, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici H₁ sedativi. Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

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.

Interazioni farmacocinetiche

Inibitori del citocromo P450

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

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

La somministrazione concomitante di bromazepam con potenti inibitori del citocromo P3A4 (per esempio antimicotici azolici, inibitori delle proteasi o alcuni macrolidi) deve essere effettuata con cautela considerando una potenziale riduzione della dose.

La somministrazione concomitante di cimetidina può prolungare l'emivita di eliminazione del bromazepam.

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

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Bromazepam Accord con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Le dosi e la durata del trattamento devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).

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.

Sebbene non siano disponibili dati clinici specifici, molti dati provenienti da studi di coorte, indicano che l'esposizione alle benzodiazepine nel primo trimestre di gravidanza non è associato ad un rischio aumentato di malformazioni maggiori.

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, ella deve mettersi in contatto con il 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, possono verificarsi effetti sul neonato quali sindrome "floppy infant" così come ipotonia assiale, problemi di suzione, che portano ad un scarso aumento di peso. Questi effetti sono reversibili, ma possono persistere da una a tre settimane, a seconda dell'emivita del farmaco. Ad alte dosi, possono verificarsi nel neonato depressione respiratoria o apnea e ipotermia dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente 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 tremori, anche dopo alcuni giorni dopo la nascita e senza che si sia verificata la sindrome "floppy infant".

Tenendo conto di questi dati, l'uso di bromazepam durante la gravidanza potrebbe essere considerato, solo se le indicazioni 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 da astinenza e/o la sindrome "floppy infant".

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sonnolenza, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, diminuzione del tono muscolare, atassia, visione doppia. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti della libido e reazioni a carico della cute.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante il trattamento con bromazepam con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA SOC - Classificazione sistemica organica	Effetti Indesiderati
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	
frequenza non nota	Ipersensibilità, shock anafilattico, angioedema
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
frequenza non nota	Stato confusionale*, disturbi emotivi*, alterazioni della libido*, dipendenza**, abuso del farmaco**, sindrome da sospensione Depressione Reazioni paradosse quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento** 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	Nausea*, vomito*, costipazione

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
frequenza non nota	Eruzione cutanea, prurito, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico 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 principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

** Vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”

*** Il rischio di cadute e fratture è aumentato quando si assumono contemporaneamente sedativi (incluse bevande alcoliche) e negli anziani.

Inoltre sono state riportate con le benzodiazepine raramente 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

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

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, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza 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 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”). 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Le benzodiazepine comunemente causano sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Una dose eccessiva di bromazepam, se assunto da solo, raramente presenta rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressanti del SNC (incluso l'alcool), ma può comportare difficoltà della parola, areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma. Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore, ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti di depressione respiratoria dovuti alle benzodiazepine sono più gravi in pazienti affetti da problemi respiratori.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti di altre sostanze depressanti il sistema nervoso centrale, incluso l'alcool.

Trattamento

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

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, è necessario monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure di supporto che dipendono dallo stato clinico del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o per gli effetti sul sistema nervoso centrale. Dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento entro 1-2 ore dal trattamento. Se, nei pazienti privi di coscienza, viene utilizzato carbone attivo, è indispensabile una protezione delle vie respiratorie. In caso di ingestione mista, deve essere considerata la lavanda gastrica, tuttavia non deve essere considerata come una misura di routine. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

Se la depressione sul SNC è grave può essere considerato l'uso del flumazenil (Anexate), un antagonista delle benzodiazepine.

Qualora venisse somministrato flumazenil, i pazienti devono essere strettamente monitorati. Il 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 a flumazenil (Anexate).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC N05BA08.

Il bromazepam presenta le proprietà farmacologiche caratteristiche dei tranquillanti benzodiazepinici. In particolare negli animali da laboratorio esplica effetti addomesticanti, miorilassanti, anticonvulsivi e decondizionanti che risultano, in rapporto a quelli del clordiazepossido, rispettivamente all'incirca pari a 4, 10 e 16 volte superiori. Il bromazepam a basse dosi 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 ben assorbito dopo somministrazione orale ed il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 1-2 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta (rispetto alla soluzione e.v.) e relativa (rispetto alla soluzione per os) delle compresse è rispettivamente del 60% e del 100%.

Distribuzione

Il legame del bromazepam con le proteine plasmatiche è pari al 70%. Il volume di distribuzione è di 50 litri. Il bromazepam è una benzodiazepina descrivibile con un modello ad un solo compartimento.

Metabolismo ed eliminazione

Il bromazepam viene metabolizzato nel fegato. Da un punto di vista quantitativo, due sono i metaboliti predominanti: il 3-idrossibromazepam e la 2-(2-ammino-5-bromo-3-idrossibenzoil) piridina. Nelle urine, rispetto alla dose somministrata, si ritrova il 2% di bromazepam in quanto tale, il 27% del glucurono-coniugato 3-idrossibromazepam e il 40% di 2-(2-ammino-5-bromo-3-idrossibenzoil) piridina. L'eliminazione è prevalentemente renale (70%) e avviene secondo una cinetica lineare, con un tempo di emivita pari a circa 20,1 ore. La clearance è di 40 ml/min.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

L'emivita di eliminazione può essere più lunga nei pazienti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 nel topo è pari a 2000 mg/kg p.o.

Carcinogenità

Gli studi di carcinogenesi nel ratto non hanno evidenziato alcuna potenziale carcinogenità 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, manifestazioni convulsive 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 Elenco degli eccipienti

BROMAZEPAM ACCORD 1,5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: bromazepam mg 1,5

Eccipienti: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, magnesio stearato, talco

BROMAZEPAM ACCORD 3 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: bromazepam mg 3

Eccipienti: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, magnesio stearato, talco, ossido di ferro rosso

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

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: bromazepam mg 2,5

Eccipienti: saccarina sodica, editato disodico, aroma frutti misti, acqua depurata, glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

BROMAZEPAM ACCORD 1,5 mg compresse: 3 anni

BROMAZEPAM ACCORD 3 mg compresse: 3 anni

BROMAZEPAM ACCORD 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione: 3 anni; validità dopo prima apertura del flacone: 20 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road, North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BROMAZEPAM ACCORD 1,5 mg compresse:	AIC n.: 035647015
BROMAZEPAM ACCORD 3 mg compresse:	AIC n.: 035647027
BROMAZEPAM ACCORD 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione:	AIC n.: 035647039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Novembre 2003

Data del rinnovo più recente: 21 Maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO