

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lexil 15 mg + 1,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene: propantelina bromuro 15 mg + bromazepam 1,5 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Manifestazioni spastico-dolorose, con componente ansiosa, dell'apparato gastroenterico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose media è di una capsula di Lexil 3-4 volte al giorno. Lexil va preso preferibilmente ai pasti principali e prima di coricarsi.

Nei pazienti anziani o debilitati è consigliabile iniziare con 1-2 capsule di Lexil al giorno; questa dose potrà essere in seguito eventualmente aumentata sino a raggiungere la posologia ottimale giornaliera.

Nei casi con sintomatologia particolarmente intensa, la dose giornaliera di Lexil potrà essere portata a 6 capsule, suddivise in 3-4 somministrazioni.

Lexil non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza cardiaca, renale o epatica gravi (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento dovrebbe 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.

Popolazione pediatrica

L'esperienza sull'uso di Lexil nei bambini è limitata (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Glaucoma, ipertrofia prostatica e, in genere, sindromi di ritenzione urinaria e di ostruzione intestinale.

Miastenia grave.

Insufficienza cardiaca, renale, epatica gravi.

Primo trimestre di gravidanza, allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

I pazienti devono astenersi dal consumare bevande alcoliche durante l'uso di Lexil, per evitare eventuali reazioni individuali (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Soggetti predisposti, se trattati con bromazepam a dosi elevate e per periodi prolungati, possono presentare dipendenza così come avviene con gli altri farmaci ad attività ipnotica, sedativa ed atarassica.

In caso di trattamento prolungato è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzionalità epatica.

Rischio derivato dall'uso concomitante di farmaci derivati dell'oppio:

L'uso concomitante di Lexil e derivati dell'oppio può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione in concomitanza di farmaci sedativi quali benzodiazepine o derivati, come Lexil, con

derivati dell'oppio deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere Lexil in concomitanza con derivati dell'oppio, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la posologia al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale proposito, è fortemente raccomandato che i pazienti e coloro che li assistono (dove applicabile) siano informati della necessità di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Lexil contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio/galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione concomitante con alcool deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

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

Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

L'uso concomitante di farmaci sedativi quali benzodiazepine o derivati, come Lexil, con derivati dell'oppio aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'addizionale effetto depressivo a livello del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

I 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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Lexil è controindicato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Nell'ulteriore periodo, il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria 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 per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

In base alle modalità d'impiego, alla dose ed alla sensibilità individuale, Lexil, come qualsiasi altro farmaco con il medesimo meccanismo d'azione, può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza. Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

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.

Amnesia

Amnesia anterograda può comparire anche a dosaggi terapeutici, essendo il rischio aumentato a dosi più elevate.

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 nella libido, reazioni a carico della cute, secchezza delle fauci, disturbi della minzione e dell'accomodazione e ipotensione. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Qualora si manifestino gravi sintomi da deficit del sistema colinergico, depressione respiratoria e/o cardiovascolare, oppure sonnolenza e stato confusionale sino al coma, occorrerà provvedere ad opportune misure di emergenza (lavanda gastrica, pratiche di rianimazione, ecc.).

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici sintetici in associazione con psicolettici, codice ATC: A03CA34

Il bromazepam è un derivato piridil-benzodiazepinico e, come tale, potenzia la funzione inibitoria mediata dai recettori GABA_A a livello del SNC, agendo quindi prontamente sugli squilibri emozionali (stati di tensione, ansia, associati o meno

a depressione) e contemporaneamente sulle turbe viscerali o genericamente somatiche ad essi conseguenti.

Il bromazepam presenta le proprietà farmacologiche caratteristiche dei derivati benzodiazepinici. In particolare negli animali da laboratorio esplica effetti addomesticanti, miorilassanti, anti-convulsivanti e decondizionanti che risultano, in rapporto a quelli del clordiazepossido, rispettivamente all'incirca 4, 10 e 16 volte superiori.

La propantelina è uno dei più attivi agenti parasimpaticolitici ad attività periferica atropinosimile. Riduce l'ipersecrezione e l'iperomotilità dell'apparato gastro-intestinale e possiede proprietà spasmolitiche. Blocca i recettori muscarinici e, a dosi più elevate, anche quelli nicotinici.

La propantelina è un derivato sintetico a base di ammonio quaternario con attività modulatoria sul tono vagale.

Chimicamente affine alla metantelina, differisce da quest'ultima per la sostituzione dei gruppi etilici con due gruppi isopropilici in corrispondenza dell'azoto dell'amino-alcool. Ne consegue un incremento di potenza pari a 3-4 volte.

La propantelina non oltrepassa la barriera ematoencefalica e quindi non ha azione centrale, se non ad alte dosi.

Lexil combinando gli effetti centrali del bromazepam con quelli periferici anticolinergici della propantelina, consente di trattare efficacemente le alterazioni di tipo secretivo e discinetico con particolare riferimento a quelle di natura psicosomatica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bromazepam

Assorbimento

Il bromazepam è ben assorbito dopo somministrazione ed il picco plasmatico, pari a circa 100 ng/ml è raggiunto dopo un'ora dalla somministrazione di 6 mg.

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.

Biotrasformazione 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-amino-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-amino-5-bromo-3-idrossibenzoil) piridina. L'eliminazione è prevalentemente renale 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.

Propantelina bromuro

La cinetica e il metabolismo della propantelina sono stati studiati nell'uomo mediante somministrazione orale o intragastrica della sostanza marcata con ¹⁴C e la successiva misurazione della scomparsa della radioattività dal lume intestinale e della sua comparsa nel plasma, nelle urine e nella bile.

Assorbimento e distribuzione

L'assorbimento della propantelina avviene principalmente nel duodeno e nel digiuno ed essa compare nel plasma dopo 15 minuti dall'ingestione.

Biotrasformazione ed eliminazione

La durata di una dose clinicamente attiva (15 mg) è di circa 6 ore.

Il principale catabolita è l'acido xanten-9-carbossilico (ac. xantenoico) che si trasforma poi in xantenoigluconide e che viene eliminato con le urine. Soltanto il 5% della dose di propantelina somministrata per os viene escreta nelle urine come tale.

La contemporanea somministrazione di propantelina non influenza i livelli plasmatici del bromazepam.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Talco, magnesio stearato, lattosio monoidrato, gelatina, titanio diossido, E 172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro contenente 20 capsule rigide racchiuso in astuccio di cartone con allegato foglio illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l. - Via F.lli Cervi, 8 - 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 024045027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: novembre 1979

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO