

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BROMAZEPAM LPH 1,5 mg comprimate

BROMAZEPAM LPH 3 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

BROMAZEPAM LPH 1,5 mg

Fiecare comprimat conține bromazepam 1,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 116,46 mg.

BROMAZEPAM LPH 3 mg

Fiecare comprimat conține bromazepam 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 114,96 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

BROMAZEPAM LPH 1,5 mg

Comprimate de culoare albă, plate, cu margini intacte, având gravate pe una din fețe inscripția „Bz“ și cifrele „1,5“, separate printr-o linie mediană, cu diametrul de 9 mm.

BROMAZEPAM LPH 3 mg

Comprimate de culoare albă, plate, cu margini intacte, având gravate pe una din fețe inscripția „Bz“ și cifra „3“, separate printr-o linie mediană, cu diametrul de 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al manifestărilor anxioase severe și/sau invalidante, inclusiv anxietate posttraumatică și asociată unor afecțiuni somatice severe sau dureroase.

Prevenirea și tratamentul deliriumului tremens și a altor manifestări ale sindromului de sevraj alcoolic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul va fi inițiat folosind cea mai mică doză eficace.

## Doze

### *Adulți*

Doza uzuală utilizată în practica terapeutică este cuprinsă între 3 mg și 18 mg zilnic, administrată fracționat. Ulterior, doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul clinic.

În cazul afecțiunilor psihice, în funcție de severitatea bolii:

- în afecțiuni ușoare (tratate în ambulator) doza uzuală este cuprinsă între 3–18 mg bromazepam pe zi, administrată fracționat, conform recomandărilor medicului.
- în afecțiuni severe (care necesită spitalizare) doza uzuală este cuprinsă între 24–36 mg bromazepam pe zi, administrată fracționat, conform recomandărilor medicului.

Doza maximă zilnică este de 60 de mg; există o experiență limitată privind utilizarea dozelor mai mari de 60 de mg zilnic.

### *Durata tratamentului*

În general, tratamentul trebuie să fie cât mai scurt posibil și trebuie reevaluat periodic, îndeosebi în cazul dispariției simptomelor. Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 8–12 săptămâni (pentru majoritatea pacienților), incluzând și perioada de scădere treptată a dozei. În anumite cazuri, poate fi necesară prelungirea tratamentului. Acest lucru presupune reevaluarea periodică a stării clinice a pacientului.

În funcție de tipul afecțiunii tratate, durata tratamentului va fi:

- anxietate: 8-12 săptămâni (incluzând și perioada de scădere treptată a dozei);
- profilaxia și tratamentul delirium tremens: câteva zile (8-10 zile).
- sindromul de sevraj alcoolic: 3-6 săptămâni.

### *Vârstnici și/sau pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Pacienții vârstnici necesită doze scăzute din cauza variațiilor individuale în ceea ce privește sensibilitatea și farmacocinetica; doza nu trebuie să depășească jumătate din doza normală recomandată.

Pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică necesită doze scăzute din cauza variațiilor individuale în ceea ce privește sensibilitatea și farmacocinetica.

În cazul acestor categorii de pacienți, se recomandă reevaluarea periodică a tratamentului și întreruperea lui cât mai curând posibil.

Bromazepam este contraindicat în insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.8).

### *Copii*

Bromazepam LPH nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani. La copiii cu vârsta peste 12 ani, benzodiazepinele nu trebuie administrate fără o evaluare atentă a necesității de a face acest lucru; durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

## Mod de administrare

BROMAZEPAM LPH se administrează oral, cu o cantitate suficientă de lichid.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la bromazepam, la alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1

Miastenia gravis

Insuficiență respiratorie severă

Sindrom de apnee în somn

Insuficiență hepatică severă (risc de encefalopatie hepatică)

Copii cu vârsta sub 12 ani

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### *Toleranța farmacologică*

După administrarea repetată, timp de câteva săptămâni, poate apare o reducere a eficacității benzodiazepinelor.

### *Dependența*

Administrarea de benzodiazepine și de medicamente cu acțiune similară benzodiazepinelor poate determina dezvoltarea dependenței fizice și psihice la aceste medicamente (vezi pct. 4.8). Riscul dependenței crește cu doza și durata tratamentului; de asemenea, este mai mare la pacienții cu existența unei dependențe medicamentoase sau non-medicamentoase în antecedente, incluzând dependența de alcool etilic. Dependența apare în general după câteva săptămâni de tratament cu benzodiazepine.

### *Depresia*

Benzodiazepinele acționează în principal asupra componentei anxioase a depresiei.

Benzodiazepinele nu trebuie utilizate pentru tratamentul depresiilor și al psihozelor, deoarece pot să mascheze simptomele acestor afecțiuni dacă sunt administrate în monoterapie (depresia poate necesita terapie antidepressivă), putând crește riscul suicidar în caz de depresie.

### *Sindromul de sevraj*

Odată instalată dependența fizică, în cazul întreruperii bruște a tratamentului, pot să apară simptomele sindromului de sevraj: cefalee, durere musculară, anxietate severă, stare de tensiune, agitație, confuzie și iritabilitate. În cazuri severe, pot apare următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, paretezii și furnicături la nivelul extremităților, sensibilitate exagerată la diferiți stimuli (lumină, zgomot și contact fizic), halucinații sau convulsii (vezi pct. 4.8).

### *Fenomenul de rebound*

După administrarea de lungă durată sunt posibile fenomene de rebound manifestate prin exacerbarea anxietății, pentru care a fost instituit tratamentul.

Deoarece riscul manifestărilor de sevraj/manifestărilor de rebound este mai mare după întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă ca dozele să fie scăzute treptat.

### *Amnezia anterogradă*

Benzodiazepinele pot induce amnezia anterogradă. Amnezia anterogradă poate să apară la administrarea dozelor terapeutice mai mari (dovedită la 6 mg), riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnezice pot fi asociate cu comportament inadecvat. Manifestările apar cel mai frecvent la câteva ore după administrarea medicamentului și de aceea, pentru reducerea riscului, pacienții trebuie să se asigure că pot avea un somn neîntrerupt de 7-8 ore (vezi pct. 4.8).

### *Reacții paradoxale*

În special la copii și vârstnici, la administrarea bromazepamului pot să apară reacții paradoxale, cum sunt stare de agitație, agresivitate, tendința de suicid, agravarea insomniei, idei delirante, coșmaruri, simptome de tip psihotic, dezinhibiție cu impulsivitate, euforie, amnezia anterogradă, sugestibilitate; apariția acestora impune întreruperea tratamentului.

### *Administrarea concomitentă de bromazepam cu alcool etilic și/sau deprimante SNC*

Administrarea concomitentă de bromazepam cu alcool etilic și/sau deprimante SNC trebuie evitată. Această asocieră poate să accentueze efectele bromazepamului care pot include sedare severă, deprimare respiratorie și/sau cardiovasculară relevantă clinic (vezi pct. 4.5).

### *Pacienții cu antecedente privind abuzul de alcool sau de medicamente*

Bromazepamul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente privind abuzul de alcool sau de medicamente.

### *Grupe speciale de pacienți*

La pacienții cu insuficiență respiratorie, bromazepamul trebuie administrat cu prudență, datorită efectului său deprimant la nivelul sistemului nervos central.

În cazul pacienților vârstnici, datorită efectului miorelaxant al benzodiazepinelor, riscul de căderi, și consecutiv, de fracturi de femur, este crescut.

La pacienții vârstnici se recomandă administrarea dozei minime eficiente (vezi pct. 4.2).

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Asocieri nerecomandate*

- alcoolul etilic crește efectul sedativ al benzodiazepinelor; scăderea vigilenței crește riscul accidentelor pentru conducătorii de vehicule și pentru cei care folosesc utilaje.

În timpul tratamentului cu benzodiazepine trebuie evitat consumul băuturilor alcoolice și administrarea medicamentelor care conțin alcool etilic.

##### *Asocieri care necesită prudență*

Alte deprimante ale sistemului nervos central: derivați morfinci incluzând buprenorfina (analgice și antitusive), barbiturice, anumite antidepressive triciclice, antihistaminice H<sub>1</sub> sedative, anxiolitice altele decât benzodiazepinele, neuroleptice, antihipertensive centrale (clonidină și substanțe înrudite), talidomidă.

Creșterea deprimării centrale poate avea consecințe grave, în special pentru conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

Cisaprida: creștere temporară a efectului sedativ al benzodiazepinelor, datorită unei absorbții mai rapide a acestora. Scăderea vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

Clozapina: asocierea clozapinei cu benzodiazepine crește riscul de colaps cu stop respirator și/sau cardiac.

Deprimante neuromusculare (curarizante, miorelaxante centrale): efect aditiv sinergic cu benzodiazepinele.

Cimetidina poate prelungi timpul de înjumătățire al bromazepamului.

Asocierea cu analgezice narcotice favorizează instalarea dependenței psihice prin amplificarea euforiei.

Alte benzodiazepine anxiolitice sau hipnotice: asocierea benzodiazepinelor crește riscul dezvoltării unui sindrom de abstenență.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

În timpul sarcinii sau alăptării se recomandă administrarea benzodiazepinelor numai dacă aceasta este considerată esențială de către medic. Studiile efectuate cu benzodiazepine la animale au demonstrat efecte minore asupra feților, în timp ce câteva studii au raportat o tulburare comportamentală târzie la puii expuși *in utero*.

Dacă medicamentul este prescris femeilor aflate în perioadă fertilă, acestea trebuie avertizate să contacteze medicul cu privire la întreruperea administrării medicamentului dacă intenționează să rămână gravide sau dacă se suspectează o sarcină.

Dacă, din motive medicale întemeiate, medicamentul este administrat în ultimul trimestru al sarcinii sau în timpul travaliului, pot fi așteptate efecte asupra nou-născutului, de exemplu, hipotermie, hipotonie musculară sau insuficiență respiratorie moderată, determinate de efectele farmacologice ale substanței active.

Mai mult, copiii născuți de mame care au urmat tratament cronic cu benzodiazepine în timpul ultimului trimestru de sarcină pot dezvolta dependență fizică și pot prezenta un risc de apariție a simptomelor sindromului de întrerupere în perioada postnatală.

Deoarece benzodiazepinele pot trece în laptele matern, nu se recomandă administrarea acestora mamei care alăptează.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sedarea, amnezia, afectarea capacității de concentrare și a funcției musculare pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă durata somnului este insuficientă, poate crește probabilitatea afectării stării de vigilență (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie atenționați că alcoolul poate intensifica orice tulburare și, de aceea, trebuie evitat în timpul tratamentului cu benzodiazepine.

#### 4.8 Reacții adverse

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Bromazepam este bine tolerat în doze terapeutice.

Pot apărea următoarele reacții adverse:

##### *Tulburări psihice:*

Cu frecvență necunoscută: stare de confuzie, tulburări emoționale. Aceste fenomene apar predominant la începutul tratamentului și se remit în general la continuarea tratamentului. Au fost raportate ocazional tulburări ale libidoului.

*Depresie:* depresia preexistentă poate deveni manifestă în timpul administrării de benzodiazepine.

În timpul tratamentului cu benzodiazepine sau cu medicamente cu acțiune similară benzodiazepinelor, apar reacții paradoxale cum sunt neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzie, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte reacții adverse comportamentale. Dacă acestea apar, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Aceste reacții sunt mai probabile la copii și vârstnici.

*Dependență:* administrarea cronică (chiar în doze terapeutice) poate determina dezvoltarea dependenței fizice și psihice: întreruperea tratamentului poate determina sevraj sau fenomene de rebound (vezi pct. 4.4).

##### *Tulburări ale sistemului nervos:*

Cu frecvență necunoscută: somnolență, cefalee, amețeli, reducerea vigilenței, ataxie. Aceste fenomene apar predominant la începutul tratamentului și se remit în general, la continuarea tratamentului.

Amnezia anterogradă poate să apară la administrarea dozelor terapeutice, riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnezice pot fi asociate cu comportamentul inadecvat (vezi pct. 4.4).

##### *Tulburări oculare:*

Cu frecvență necunoscută: diplopie, apare la inițierea tratamentului și se remite în general, la continuarea tratamentului.

##### *Tulburări acustice și vestibulare:*

Frecvență necunoscută: vertij.

##### *Tulburări vasculare:*

Frecvență necunoscută: hipotensiune arterială.

##### *Tulburări gastro-intestinale:*

Cu frecvență necunoscută: au fost raportate ocazional tulburări gastro-intestinale.

##### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Cu frecvență necunoscută: au fost raportate ocazional reacții cutanate.

*Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:*

Cu frecvență necunoscută: hipotonie musculară, acest fenomen apare predominant la începutul tratamentului și dispare în mod obișnuit la continuarea tratamentului.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

Cu frecvență necunoscută: fatigabilitate; acest fenomen apare predominant la începutul tratamentului și dispare în mod obișnuit la continuarea tratamentului.

Cu frecvență necunoscută: pacienții vârstnici, cărora li se administrează benzodiazepine prezintă un risc crescut de căzături și fracturi.

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:*

Cu frecvență necunoscută: deprimare respiratorie.

*Tulburări cardiace:*

Cu frecvență necunoscută: insuficiență cardiacă, incluzând stop cardiac.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### ***Simptome***

Benzodiazepinele determină frecvent somnolență, ataxie, dizartrie și nistagmus. Supradozajul cu Bromazepam LPH este rareori amenințător de viață dacă medicamentul este administrat în monoterapie, dar poate conduce la areflexie, apnee, hipotensiune, depresie cardiorespiratorie și comă. Coma, dacă apare, durează de obicei câteva ore, dar la vârstnici aceasta poate dura mai mult și poate fi ciclică. La pacienții cu boli respiratorii, benzodiazepinele determină deprimare respiratorie mult mai severă.

Benzodiazepinele potențează efectul altor medicamente deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv alcool.

### ***Tratament***

Monitorizarea semnelor vitale ale pacientului și instituirea măsurilor de suport sunt indicate în funcție de starea clinică a pacientului. În particular, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau ale sistemului nervos central.

Absorbția ulterioară trebuie prevenită utilizând o metodă adecvată, de exemplu administrarea de cărbune activat în decurs de 1-2 ore. Pentru pacienții somnolenți, dacă este utilizat cărbunele activat, este absolut necesară protecția căilor respiratorii. În cazul unei ingestii mixte, trebuie luat în considerare lavajul gastric, însă nu ca o măsură de rutină.

Dacă deprimarea SNC este severă, trebuie luată în considerare administrarea de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor. Acesta trebuie administrat doar sub o atență monitorizare. Are un timp de înjumătățire scurt (aproximativ o oră), prin urmare pacienții cărora li se administrează flumazenil vor necesita monitorizare după ce efectele sale au dispărut. Flumazenilul trebuie utilizat cu extremă precauție în prezența medicamentelor care reduc pragul convulsivant (de exemplu antidepresivele triciclice). A se vedea informațiile de prescriere ale flumazenilului pentru informații suplimentare privind administrarea corectă a acestui medicament.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, anxiolitice, benzodiazepine și derivați, codul ATC: N05BA08

Bromazepamul este un anxiolitic benzodiazepinic. Bromazepamul are următoarele acțiuni: anxiolitică, sedativă, hipnotică, miorelaxantă și anticonvulsivantă.

Aceste efecte sunt rezultatul acțiunii de tip agonist specific la nivelul unor receptori centrali incluși în complexul "receptorilor macromoleculari GABA-OMEGA" (denumiți și BZD<sub>1</sub> și BZD<sub>2</sub>), care modulează deschiderea canalelor pentru clor; ca urmare, crește influxul clorului, cu hiperpolarizare a membranei celulare neuronale.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### *Absorbție*

După administrarea orală, bromazepamul este rapid absorbit din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse de obicei în decurs de 2 ore de la administrarea orală a bromazepamului. Biodisponibilitatea absolută (față de soluția i.v.) și relativă (față de soluția orală) a comprimatului este de 60%, respectiv de 100%.

#### *Distribuție*

În medie, 70% din bromazepam este legat de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este 50 litri. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în aproximativ 5-9 zile.

#### *Metabolizare*

Bromazepamul este metabolizat în ficat. Cantitativ, predomină doi metaboliți: 3-hidroxibromazepam și 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil)-piridină. Metaboliții bromazepamului nu contribuie semnificativ la efectele medicamentului.

#### *Eliminare*

Eliminarea pe cale urinară a bromazepamului sub formă nemodificată și a glucuronoconjugatilor 3-hidroxibromazepam și 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil)-piridină reprezintă 2%, 27%, respectiv 40% din doza administrată. Bromazepamul are un timp de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 20 ore (între 16 și 30 ore, aproximativ). Clearance-ul este 40 ml/min.

#### *Proprietățile farmacocinetice la grupe speciale de pacienți*

Timpul de înjumătățire prin eliminare poate fi prelungit la vârstnici (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Carcinogenitate*

Studiile de carcinogenitate desfășurate la șobolani nu au adus nicio dovadă a potențialului carcinogen pentru bromazepam.

#### *Mutagenitate*

Bromazepam nu a fost genotoxic în testele *in vitro* și *in vivo*.

#### *Afectarea fertilității*

Administrarea zilnică, pe cale orală, a bromazepam nu a avut niciun efect asupra fertilității și performanțelor de reproducere la șobolani.

#### *Teratogenitate*

Atunci când bromazepam a fost administrat femelelor șobolan gestante, au fost observate creșteri ale mortalității fetale, o creștere a procentului de feți morți și o scădere a supraviețuirii puilor. În studiile asupra embriotoxicității/teratogenității nu a fost detectat niciun efect teratogen până la o doză de 125 mg/kg/zi.

După administrarea orală la iepuroaice gestante a unor doze de până la 50 mg/kg/zi au fost observate o reducere a creșterii ponderale a mamei, o reducere a greutateii fetale și o creștere a incidenței resorbțiilor.

#### *Toxicitate cronică*

În studiile toxicologice pe termen lung nu au fost observate deviații de la normal, cu excepția creșterii greutateii ficatului. Examinarea histopatologică a arătat hipertrofie hepatocelulară centrolobulară, care a fost considerată indicator al inducției enzimatică de către bromazepam. Efectele adverse observate după administrarea de doze mari au fost sedare ușoară până la moderată, ataxie, crize convulsive izolate, de scurtă durată, creșterea ocazională a fosfatazei alcaline serice și o creștere la limită a GPT serice (ALT).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Amidon de porumb  
Talc  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Labormed Pharma S.A.  
Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, sector 3, București,  
România

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6881/2014/01-02-03  
6882/2014/01-02-03



**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2015