



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BROMAZEPAM

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos
Código ATC: N05BA.08

3.1. Farmacodinamia

El bromazepam es un derivado benzodiazepínico con actividad ansiolítica. Aunque no se conoce con exactitud el modo de acción, se postula que sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC) son mediados por el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). La evidencia experimental sugiere que las benzodiazepinas se unen a sitios de reconocimiento específico de éstas acoplados al receptor post-sináptico de GABA (sub-tipo GABA-A), generando con ello un aumento de la afinidad del neurotransmisor por dicha estructura. Al interactuar el GABA con su receptor (GABA-A) se produce el ingreso de iones cloruro al interior de la neurona causando su hiperpolarización y la consecuente reducción de su excitabilidad. La depresión central resultante (por aumento de la actividad del GABA) puede variar, según la dosis de benzodiazepina que se emplee, desde una sedación leve hasta hipnosis o coma profundo. Las benzodiazepinas no actúan sobre los otros sub-tipos del receptor de GABA (GABA-B o GABA-C).

3.2. Farmacocinética

Posterior a su administración oral el bromazepam se absorbe en un 60% en el tracto gastrointestinal y alcanza niveles séricos pico en aproximadamente 2 horas. La presencia de alimentos reduce su biodisponibilidad.

Exhibe un volumen de distribución de 50 L y una unión a proteínas plasmáticas de 70%.

Se metaboliza en el hígado vía citocromo P-450, pero no se conocen con exactitud las isoenzimas involucradas en el proceso.

Genera metabolitos parcialmente activos e inactivos que se excretan por vía renal, junto a un 2% de bromazepam sin cambio. Su vida media de eliminación es de 20 horas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del bromazepam mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* realizadas.

En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad, ni alteraciones o trastornos de la fertilidad.

Sin embargo, en ratas se observó un aumento de la mortalidad fetal y del número de crías nacidas muertas, además de reducción de la sobrevivencia de las crías nacidas vivas; y en conejos se reportó reducción del peso de los fetos e incremento en la incidencia de resorción.

4. INDICACIONES

Desórdenes de ansiedad.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 1.5 - 3 mg cada 8 horas.

En casos graves (pacientes hospitalizados): 6-12 mg cada 8 o 12 horas al día.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se recomienda no exceder de 8 - 12 semanas, incluyendo la fase de retirada del fármaco.

5.2. Dosis máxima diaria

36 mg/día.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: Usar dosis menores a las habituales y ajustar según la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Insuficiencia hepática: Usar dosis menores a las habituales y ajustar según la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Ancianos: Usar dosis menores a las habituales y ajustar según la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, preferiblemente alejado de las comidas.





6. REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Leucocitosis, disminución de hemoglobina.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómito, boca seca, estreñimiento.

Trastornos hepato-biliares: Elevación de enzimas hepáticas, aumentos de bilirrubina sérica, aumentos del nitrógeno uréico sanguíneo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia.

Trastornos renales y urinarios: Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos cardiovasculares: Hipotensión, palpitaciones, taquicardia, paro cardíaco.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, somnolencia, sedación, mareos, confusión, depresión, temblor, trastornos de coordinación, ataxia, alteración del equilibrio (caídas), disartria, trastornos emocionales, reacciones paradójicas (agitación, intranquilidad, irritabilidad, ira, agresividad, trastornos de sueño, pesadillas, conducta inapropiada, psicosis, delirio, alucinaciones), pensamientos anormales, déficit de atención, trastornos de memoria, amnesia, reducción del estado de alerta, aumento o disminución de la libido, dependencia, síndrome de abstinencia, convulsiones.

Trastornos respiratorios: Depresión respiratoria.

Trastornos músculo-esqueléticos: Espasmos musculares, debilidad, fatiga.

Trastornos oculares: Diplopía, visión borrosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción, prurito, urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración conjunta de Bromazepam y medicamentos con actividad depresora del SNC (como: analgésicos narcóticos, barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, antidepresivos, anestésicos, antipsicóticos, relajantes musculares y antihistamínicos con efecto sedante) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo.

Los inhibidores del citocromo P-450 pueden disminuir el metabolismo hepático del Bromazepam e incrementar con ello sus concentraciones séricas y la posibilidad de reacciones adversas. Medicamentos con dicha actividad incluyen: antimicóticos azoles (como ketoconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (como Indinavir y Ritonavir), antibióticos macrólidos (como Eritromicina y Claritromicina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como Fluvoxamina), bloqueantes de los canales de calcio (como Diltiazem), Cimetidina y Disulfiram, entre otros.

El Propanolol incrementa la vida media de eliminación del Bromazepam en aproximadamente un 20%.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito con bromazepam.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso prolongado de Bromazepam puede conducir al desarrollo de tolerancia y dependencia (física y psicológica), en especial en individuos con historia de desórdenes psiquiátricos y/o de abuso de drogas, incluido el alcohol. Por ello, su empleo en tales casos requiere precaución extrema y la evaluación periódica del paciente.

Se debe exhortar a los pacientes a evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras dure el tratamiento.

En pacientes que reciben benzodiazepinas por tiempo prolongado la interrupción brusca del tratamiento podría provocar síndrome de abstinencia con manifestaciones que incluyen: cefalea, ansiedad extrema, confusión, náuseas, vómito, parestesias, temblor, palpitations, calambres musculares, sudoración, insomnio, hipersensibilidad al ruido, a la luz y al contacto físico, irritabilidad, trastornos de personalidad, psicosis, delirio, alucinación y convulsiones, entre otras.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Así mismo, se ha descrito la posibilidad de un "efecto rebote" caracterizado por la reaparición de los síntomas (más acentuados) que motivaron el tratamiento. Por lo tanto, y a objeto de minimizar la posibilidad de tales complicaciones, al suspender el tratamiento se recomienda reducir lenta y gradualmente la dosificación del Bromazepam hasta su retiro definitivo. Así mismo, los pacientes deben ser advertidos de la importancia de no alterar la dosificación o suspender el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Si durante el tratamiento se presentan alteraciones de conducta, psicosis, irritabilidad, agresividad, ataques de ira, delirio, alucinaciones o, en general, manifestaciones que pudiesen comprometer la seguridad del paciente y/o la de su entorno familiar o social, se debe suspender la medicación. La experiencia clínica revela que dichas reacciones se presentan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

El uso de Bromazepam como tratamiento inicial en pacientes psicóticos no es recomendable. Tampoco debe ser usado como monoterapia en casos de depresión severa o ansiedad asociada a depresión. En pacientes con estas condiciones existe la tendencia a pensamientos anormales e ideación suicida y se ha descrito que las benzodiazepinas podrían incrementar dicha posibilidad. Debido a ello, se recomienda usar el producto con precaución extrema en tales circunstancias y evaluar periódicamente el tratamiento. Los familiares, acompañantes o cuidadores del paciente deben ser informados al respecto a objeto de que reporten al médico tan pronto como sea posible cualquier manifestación o conducta irregular que sugiera o haga sospechar una situación de riesgo potencial.

Debido a la posibilidad de acumulación del fármaco y sus metabolitos en pacientes con limitaciones depurativas, se recomienda usar con precaución en presencia de disfunción renal, insuficiencia hepática leve a moderada y en ancianos. En insuficiencia hepática severa el uso está contraindicado.

Debido al riesgo de depresión respiratoria asociado al uso del producto, se recomienda usar con precaución y en dosis bajas en pacientes con función respiratoria comprometida o insuficiencia respiratoria crónica. Si la condición es grave, el uso está contraindicado.

Dado que con el uso de benzodiazepinas se han reportado discrasias sanguíneas y reacciones adversas hepáticas, durante el tratamiento con Bromazepam se deben vigilar con frecuencia los parámetros hematológicos y la función hepática.

En pacientes con epilepsia el uso de bromazepam puede reducir el umbral convulsivo y dar lugar a un aumento en la incidencia y severidad de las





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

convulsiones, lo cual podría conducir a la necesidad de incrementar las dosis de la medicación anticonvulsivante.

Debido al riesgo de hipotensión vinculado al uso de benzodiazepinas, se recomienda usar el producto con precaución en pacientes en quienes dicha posibilidad podría conducir a complicaciones cardíacas o cerebrales de consideración, como suele ser común en los pacientes de edad avanzada.

Dado que el Bromazepam puede causar somnolencia, sedación, mareo y confusión, podría en consecuencia afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Los pacientes deben ser advertidos al respecto.

Debido las múltiples interacciones del Bromazepam se recomienda consultar fuentes especializadas antes de usar este producto en combinación con otros medicamentos.

La eficacia y seguridad del Bromazepam en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de teratogénesis asociada al uso de benzodiazepinas en general; que se han reportado casos de hipotonía, hipotermia, reflejo de succión disminuido y dificultad respiratoria en neonatos cuyas madres fueron tratadas con benzodiazepinas durante el último trimestre del embarazo; y que, sumado a ello, se ha planteado la posibilidad de dependencia física y síndrome de abstinencia en el recién nacido, se recomienda evitar el uso de Bromazepam en durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que las benzodiazepinas en general se distribuyen en la leche materna y no se conoce la seguridad de la administración de Bromazepam durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Bromazepam o a otras benzodiazepinas.
Insuficiencia hepática severa.
Insuficiencia respiratoria grave





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Apnea del sueño.
Miastenia gravis.
Glaucoma de ángulo cerrado.
Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de bromazepam puede provocar depresión del SNC con manifestaciones que incluyen: somnolencia, confusión, disartria, arreflexia, ataxia, hipotonía, hipotensión, apnea, depresión cardiorrespiratoria y coma.

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con mantenimiento de la vía aérea permeable y vigilancia constante de la función respiratoria y cardiovascular. En caso de hipotensión severa administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores.

El flumazenilo revierte el efecto depresor central de las benzodiazepinas. Sin embargo, dado que su acción es de menor duración que la del bromazepam, luego de revertida la depresión se debe mantener al paciente en observación ante la posibilidad de reaparición del efecto. Así mismo, se debe tener presente que en pacientes que han recibido bromazepam por tiempo prolongado, el uso de flumazenilo puede dar lugar a síntomas de abstinencia.

La hemoperfusión y la hemodiálisis no son de utilidad para remover el fármaco circulante.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El uso de este producto por tiempo prolongado puede causar dependencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia,

PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

Debe llevar en el texto una banda color violeta vivo según Norma b.18.1, CAPITULO VIII, DE LA NORMA DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS. 5ta revisión Julio 1998.

