

I.B1

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS
DO MEDICAMENTO

BIALZEPAM 6

Ansiolítico. Hipnótico. Miorrelaxante. Anticonvulsivante.



1. Denominação do medicamento

BIALZEPAM 6.

2. Composição qualitativa e quantitativa

Diazepam 6,00 mg, por cápsula

3. Forma farmacêutica

Cápsulas.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da ansiedade e insônia associadas ou não a estados psiconeuróticos e perturbações do ajustamento. As benzodiazepinas só estão indicadas quando estas situações são graves, incapacitantes ou originam um marcado estado de sofrimento.

Como miorrelaxante (adjuvante) - alívio do espasmo muscular esquelético, resultante de patologia local tal como inflamação muscular ou articular, ou secundário a traumatismos.

Como anticonvulsivante (tratamento adjuvante)- mal epilético e outras situações convulsivas.

Em anestesiologia - medicação pré-anestésica.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: 6 mg, 2 a 4 vezes por dia, podendo atingir-se um máximo de 40 mg por dia. Nos casos graves ou menos sensíveis à terapêutica podem empregar-se doses mais altas, a individualizar cuidadosamente.

Crianças a partir dos 6 anos: de acordo com a idade e a situação clínica. Em média, uma cápsula de 6 mg por dia, aumentando-se a dose posteriormente, se necessário.

Doentes idosos, doentes com insuficiência hepática e/ou renal: a dose deve ser limitada à dose mínima eficaz e aumentada gradualmente se necessário, para diminuir a possibilidade de aparecimento de efeitos laterais tais como ataxia ou sedação excessiva.

O tratamento da ansiedade deve ser tão curto quanto possível. O doente deve ser observado periodicamente, reavaliando-se a necessidade de continuar o tratamento, especialmente se está assintomático. A duração total do tratamento não deve exceder oito a doze semanas incluindo o período de descontinuação. Nalguns casos pode ser necessário prolongar o período de tratamento para além do tempo máximo recomendado. Se assim for, tal não deve acontecer sem uma consulta prévia por um especialista.

O tratamento da insónia deve ser tão curto quanto possível. Geralmente a duração do tratamento varia de alguns dias a duas semanas. Incluindo o período de descontinuação, não se devem exceder quatro semanas. Nalguns casos pode ser necessário prolongar o período de tratamento para além do tempo máximo recomendado. Se assim for, tal não deve acontecer sem uma consulta prévia por um especialista.

Em todos os casos o tratamento deve começar com a dose mínima recomendada e não se deve exceder a dose máxima.

No caso de omissão de uma ou mais doses não tomar a dose se decorrer mais de uma hora. Nunca duplicar a dose.

O doente deve ser vigiado regularmente no início do tratamento a fim de diminuir a dose ou a frequência de administração em caso de ser necessário para prevenir uma sobredosagem devido a acumulação.

4.3 Contra-indicações

Miastenia gravis, hipersensibilidade às benzodiazepinas, insuficiência respiratória grave, síndrome da apneia do sono e insuficiência hepática grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tolerância

Após o uso repetido de BIALZEPAM durante algumas semanas, pode ocorrer uma diminuição da eficácia dos seus efeitos hipnóticos.

Dependência

O uso de benzodiazepinas pode conduzir ao desenvolvimento de dependência psíquica e física para estes fármacos. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento; é também maior nos doentes com história de toxicod dependência ou alcoolismo.

Uma vez estabelecida a dependência física, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de privação. Estes podem consistir em cefaleias, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Nos casos graves os seguintes

sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, adormecimento e formigamentos das extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contacto físico, alucinações ou ataque epiléptico.

Rebound da insónia e ansiedade

Um síndrome transitório, em que os sintomas que conduziram ao tratamento com uma benzodiazepina reaparecem sob uma forma agravada, pode ocorrer na suspensão do tratamento. Pode ser acompanhado de outras reacções incluindo alterações do humor, ansiedade ou perturbações do sono e inquietação. Uma vez que o risco dos fenómenos de privação/fenómenos rebound é maior após uma interrupção brusca do tratamento, recomenda-se que a dose seja diminuída gradualmente.

Duração do tratamento:

A duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível (ver posologia e modo de administração) dependendo da indicação, mas não deve exceder 4 semanas para a insónia e 8 a 12 semanas no caso de ansiedade, incluindo o período de descontinuação. O prolongamento do tratamento para além destes períodos não deve ser feito sem uma reavaliação da situação. Quando se inicia o tratamento pode ser útil informar o doente que ele terá uma duração limitada, explicando-lhe precisamente como se procederá à diminuição progressiva da dose. É também importante que o doente seja informado sobre a possibilidade de ocorrência do fenómeno rebound, minimizando assim a ansiedade se tais sintomas ocorrerem quando se procede à descontinuação do fármaco.

Quando se utiliza uma benzodiazepina de longa duração de acção como o BIALZEPAM, não se deve mudar para uma benzodiazepina de curta duração, uma vez que tal atitude poderia conduzir ao aparecimento de sintomas de privação.

Amnésia:

As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada. Tal acontece com mais frequência várias horas após ingerir o produto e assim, para diminuir o risco, os doentes devem assegurar a possibilidade de ter um período ininterrupto de sono de 7-8 horas (ver também os efeitos indesejáveis).

Reacções paradoxais e psiquiátricas:

Quando se usam benzodiazepinas podem ocorrer inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusões, fúria, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamentos inapropriados e outros efeitos adversos comportamentais. Se tal ocorrer a medicação deve ser suspensa. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrer em crianças e idosos.

Grupos específicos de doentes:

As benzodiazepinas não devem ser administradas a crianças sem uma avaliação cuidada da necessidade de o fazer. O tratamento deve ser o mais curto possível.

Os idosos devem receber uma dose menor (ver posologia). Uma dose menor é também recomendada aos doentes com insuficiência respiratória crónica, pelo risco de depressão respiratória.

As benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave uma vez que podem precipitar encefalopatia.

As benzodiazepinas não são recomendadas para o tratamento primário da doença psicótica.

As benzodiazepinas não devem ser usadas isoladamente para tratar a depressão ou ansiedade associada à depressão (podem precipitar o suicídio nestes doentes).

As benzodiazepinas devem ser usadas com extrema precaução nos doentes com história de toxicod dependência ou alcoolismo.

Este medicamento contém lactose.

4.5 Interações medicamentosas e outras

Não recomendado: a ingestão concomitante de álcool

O efeito sedativo pode ser potenciado quando o BIALZEPAM é usado em combinação com o álcool, afectando a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Ter precaução: na combinação com depressores do SNC

O agravamento do efeito depressor central pode ocorrer quando se usa o BIALZEPAM em simultâneo com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, fármacos antidepressivos, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos.

No caso dos analgésicos narcóticos pode também ocorrer um agravamento da euforia, conduzindo a um aumento da dependência física.

A administração simultânea de compostos que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450), pode aumentar os níveis plasmáticos do Bialzepam e por consequência obrigar à diminuição da dose.

A administração simultânea de antiácidos atrasa a absorção do diazepam enquanto a de cisapride apressa a absorção do diazepam, podendo levar a uma transitória intensificação dos efeitos sedativos.

O uso concomitante do diazepam com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa.

Fumar cigarros pode diminuir o efeito sedativo do diazepam.

4.6. Gravidez e aleitamento

As benzodiazepinas podem causar malformações congénitas quando administradas durante o primeiro trimestre da gravidez. Se por razões médicas o diazepam for administrado tardiamente na gravidez ou durante o parto em doses elevadas, podem surgir no recém-nascido os seguintes efeitos: hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada.

As crianças filhas de mães que tomaram cronicamente benzodiazepinas durante a gravidez podem ter desenvolvido dependência física encontrando-se assim em risco de apresentar sintomas de privação no período pós-natal.

Uma vez que o diazepam pode ser encontrado no leite materno, não é aconselhável a sua administração em mulheres a amamentar.

Toda a mulher em idade fértil deve contactar o seu médico se tenciona ou suspeita estar grávida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A sedação, amnésia, alteração da concentração e da função muscular resultantes da administração de diazepam podem afectar negativamente a capacidade de condução e utilização de máquinas. Se o período de sono for insuficiente, aumenta a probabilidade do estado de alerta se encontrar alterado (ver também as interacções).

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são, quase sempre, uma extensão das acções farmacológicas e incluem sonolência diurna, embotamento afectivo, redução do estado de alerta, confusão, fadiga, cefaleias, sensação de cabeça vazia, fraqueza muscular, ataxia ou diplopia. Ocasionalmente podem ainda ocorrer outros efeitos tais como náuseas, obstipação, anorexia, boca seca, aumento do apetite, alterações da libido, irregularidades menstruais e alterações cutâneas (urticária, *rash* ou prurido).

Os efeitos indesejáveis ocorrem habitualmente nos primeiros dias de tratamento e normalmente desaparecem com a continuação da terapêutica.

Amnésia:

Amnésia anterógrada pode ocorrer quando se usam doses terapêuticas aumentando o risco quando se elevam as doses. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inapropriados (ver advertências e precauções especiais de utilização).

Depressão:

Uma depressão pré-existente pode tornar-se evidente durante o uso do diazepam.

Reacções psiquiátricas e paradoxais:

Reacções tais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusões, fúria, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer e ser particularmente graves com diazepam. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrer em crianças e idosos.

Dependência:

O uso do diazepam, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode resultar em fenómenos de privação ou *rebound* (ver advertências e precauções especiais de utilização). Pode ocorrer dependência psíquica. Tem sido referida o abuso na utilização de benzodiazepinas.

4.9 Sobredosagem

Tal como acontece com outras benzodiazepinas, a sobredosagem com diazepam não constitui perigo de vida a não ser quando combinada com outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

No tratamento da sobredosagem com qualquer fármaco deve ter-se presente a possibilidade de terem sido ingeridos vários produtos.

Após uma sobredosagem de diazepam por via oral, deve provocar-se o vômito (dentro do período de uma hora) se o doente estiver consciente ou proceder-se à lavagem gástrica (com colocação prévia de um tubo endotraqueal para prevenir a aspiração do vômito), se o doente estiver inconsciente. Se não houver vantagem no esvaziamento gástrico, deve administrar-se carvão

activado para reduzir a absorção do diazepam. As funções respiratória e cardiovascular devem ser objecto de vigilância especial em unidade de cuidados intensivos.

A sobredosagem de benzodiazepinas manifesta-se usualmente por depressão do sistema nervoso central em graus que variam da sonolência ao coma. Nos casos ligeiros os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia, em casos mais graves os sintomas podem incluir ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, raramente coma e muito raramente morte.

O flumazenil (antagonista específico para os receptores das benzodiazepinas) pode ser útil como antídoto.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: II-8-a) Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; código ATC: N05B A01 - Diazepam.

O diazepam é uma benzodiazepina. Em regra, as benzodiazepinas actuam como depressores do sistema nervoso central produzindo todos os níveis de depressão desde sedação ligeira a hipnose e coma, dependendo da dose.

Os locais e mecanismos de acção não estão completamente definidos. Verificou-se que as benzodiazepinas influenciam a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), através da estimulação de receptores específicos. A ligação do diazepam a esses receptores pode ser modulada quer pelo GABA quer pelo ião cloro.

Efeitos ansiolíticos: os efeitos do diazepam no alívio da ansiedade foram demonstrados amplamente nos animais de laboratório e nos seres humanos. Pensa-se que resultam da estimulação dos receptores GABA no sistema activador reticular ascendente. Uma vez que o GABA é inibidor, a estimulação dos receptores aumenta a inibição e bloqueia a activação cortical e límbica que surge por estimulação da formação reticular do tronco cerebral. Nos animais de laboratório, o diazepam reduz intensamente os efeitos supressivos da punição. Este efeito não é partilhado nem pelos antidepressores nem pelos antipsicóticos.

Efeitos hipnóticos: o diazepam tem acção indutora do sono. Tem uma acção supressora dos períodos de REM não muito intensa, mas tem tendência a suprimir as fases mais profundas do sono, especialmente a fase 4 (embora aumentando a duração total do sono); por isso o diazepam tem sido usado para tratar os terrores nocturnos que surgem na fase 4. Sobre o electroencefalograma (EEG) o diazepam pode causar um aumento na actividade beta-rápida, com um aumento da amplitude do EEG.

Efeitos anticonvulsivantes: o diazepam aumenta o limiar para as convulsões e tem intensa acção anticonvulsivante. Parece actuar, pelo menos parcialmente, aumentando a inibição pré-sináptica. Suprime a propagação da actividade convulsivante produzida por focos epileptogénicos no córtex, tálamo e estruturas límbicas, mas não suprime a descarga anormal do foco.

Efeitos amnésicos: o mecanismo de acção não está determinado. Doses pré-anestésicas de diazepam provocam amnésia anterógrada para acontecimentos ocorridos enquanto está presente em concentrações terapêuticas.

Efeito relaxante muscular: o diazepam causa relaxamento muscular esquelético pelo que é usado nas numerosas situações clínicas em que há espasmos dos músculos estriados. O mecanismo de acção não está completamente definido, mas parece resultar da inibição espinal pós-sináptica das vias aferentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O diazepam é absorvido rapidamente após administração por via oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas em cerca de uma hora nos adultos e em cerca de 15 a 30 minutos nas crianças. O diazepam gera um segundo pico de concentrações plasmáticas 6 a 12 horas após a administração oral. Este fenómeno é atribuído à recirculação entero-hepática. Após administrações repetidas, a fase de equilíbrio atinge-se ao fim de 7 dias. Nesta fase, as concentrações plasmáticas atingem valores aproximadamente duplos do valor da concentração máxima após a administração de uma única dose.

O volume de distribuição do diazepam é de $1,1 \pm 0,3$ l/kg.

O diazepam liga-se cerca de $98,7 \pm 2\%$ às proteínas plasmáticas.

O diazepam é uma benzodiazepina de semivida longa; é parcialmente metabolizado gerando o nordazepam, benzodiazepina que tem uma semivida superior a 50 horas. O nordazepam é hidroxilado originando o oxazepam, o qual é glucuronconjugado e é inactivo. A semivida do diazepam pode ser mais prolongada nos prematuros, nos idosos e na insuficiência hepática.

A eliminação do diazepam e dos seus metabolitos é lenta e faz-se por via renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efectuados estudos sobre o diazepam em várias espécies animais incluindo o ratinho, o rato, o cão e o sagui, que demonstraram uma ampla margem de segurança e uma reduzidíssima capacidade tóxica. De facto a DL50 no ratinho foi de 720 mg/kg para a via oral, mais de 800 mg/kg para a via subcutânea e 220 mg/kg para a via intraperitoneal. Os ratinhos e os ratos toleraram sem sintomatologia adversa e sem alterações orgânicas, doses de 100 mg/kg, isto é, doses cerca de 1000 vezes superiores à dose média aconselhável no Homem. O cão e o sagui toleraram perfeitamente doses de 40 mg/kg, portanto, doses várias centenas de vezes superiores às doses médias humanas.

Os estudos pré-clínicos sobre a reprodução e sobre os potenciais mutagénico e carcinogénico / oncogénico não revelaram qualquer capacidade do diazepam nesses domínios. Contudo, estudos retrospectivos clínicos sugerem que o risco de malformações congénitas aumenta em crianças filhas de mães que tomaram diazepam durante o primeiro trimestre de gravidez.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista de excipientes

Lactose pó, Lactose granulosa, Estearato de magnésio, Sílica coloidal, Talco e Amidoglicolato de sódio.

6.2. Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3. Prazo de validade

5 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

O produto deve ser conservado a temperatura inferior a 25°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de cartolina contendo um folheto informativo e 2, 4 ou 6 blisters de PVC-Alumínio com 10 cápsulas cada.

Nem todas as embalagens poderão estar comercializadas

6.6. Instruções de utilização e manipulação (e eliminação)

Não existem requisitos especiais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

MediBIAL - Produtos Médicos e Farmacêuticos S.A.

À Avenida da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

8. Número(s) da Autorização de Introdução no Mercado

4535399- emb. 20 cápsulas

4535498 - emb. 40 cápsulas

9093864 - emb. 60 cápsulas

9. Data da renovação da Autorização de Introdução no Mercado

99.09.15

10. Data da revisão do texto

00.09.11