

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diazepam Labesfal 5 mg comprimidos
Diazepam Labesfal 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Diazepam Labesfal 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 5 mg de diazepam.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada comprimido contém 93,0 mg de lactose.
Cada comprimido contém 0,23 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).

Diazepam Labesfal 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém 10 mg de diazepam.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada comprimido contém 93,0 mg de lactose.
Cada comprimido contém 0,23 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diazepam Labesfal está indicado no tratamento sintomático da ansiedade, tensão e outros distúrbios físicos ou psicológicos associados à ansiedade. Pode também ser utilizado como adjuvante no tratamento da ansiedade ou excitação associada a desordens psiquiátricas (por ex. alterações do comportamento ou esquizofrenia) ou se a ansiedade for a base de uma desordem funcional.

Diazepam Labesfal é útil como terapêutica adjuvante na diminuição do espasmo muscular reflexo devido a trauma local (inflamação, ferimento). Pode também ser usado para combater espasticidade resultante de ferimentos na coluna vertebral ou nos

interneurónios da supraespinal, tais como paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome do homem rígido.

As benzodiazepinas só estão indicadas quando a doença é grave, incapacitante ou sujeita o doente a uma angústia extrema.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser cuidadosamente individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima recomendada. Não deverá ser excedida a dose máxima recomendada.

A duração do tratamento deverá ser tão curta quanto possível (ver "dependência" na secção 4.4) e nunca superior a 2-3 meses, incluindo a fase de redução gradual da dose. O doente deve ser avaliado regularmente e a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada especialmente no caso do doente estar livre de sintomas. Em certos casos poderá ser necessário prolongar o tratamento para além do período indicado; se tal acontecer, não deve ocorrer sem que tenha lugar uma reavaliação do doente.

Pode ser útil informar o doente ao iniciar o tratamento de que este terá uma duração limitada e explicar precisamente de que modo a dosagem será progressivamente diminuída. Além disso, é importante que o doente saiba da possibilidade de ocorrer o fenómeno de "rebound" durante a redução progressiva da dose, minimizando assim a ansiedade relacionada com este fenómeno. Há indicações para as quais, no caso das benzodiazepinas de curta duração de ação, a síndrome de privação pode manifestar-se durante o intervalo de administração, especialmente quando a dosagem é elevada. Quando são utilizadas benzodiazepinas de longa duração de ação, como o diazepam, é importante alertar para o facto de poder ocorrer síndrome de privação com uma eventual alteração da terapêutica para benzodiazepinas de ação de curta duração.

População adulta

Dose inicial: 5-10 mg. A dose diária habitual é de 5-20 mg, em função da gravidade dos sintomas. As doses orais unitárias não devem normalmente exceder 10 mg.

Instruções posológicas especiais

População idosa

Deve ser administrada uma dose reduzida em doentes idosos. Estes doentes devem ser monitorizados regularmente no início do tratamento a fim de reduzir a dose e/ou a frequência de administração e prevenir uma sobredosagem devido a acumulação do fármaco.

População pediátrica

0,1 - 0,3 mg/kg de peso corporal por dia. Nas crianças, as benzodiazepinas não devem ser administradas sem uma avaliação cuidadosa da sua necessidade. O tratamento deve ser o mais breve possível.

Insuficiência hepática

Deve ser administrada uma dose reduzida em doentes com alterações hepáticas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Antecedentes de hipersensibilidade às benzodiazepinas.

Insuficiência respiratória grave.

Insuficiência hepática grave.

Síndrome de apneia do sono.

Miastenia gravis.

As benzodiazepinas não estão recomendadas no tratamento de primeira linha da doença psicótica.

As benzodiazepinas não devem ser usadas isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão (podendo desencadear o suicídio).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tolerância

Pode ocorrer alguma diminuição de eficácia do efeito de Diazepam Labesfal após o uso repetido ao longo de um período prolongado.

Dependência

O uso de benzodiazepinas e de fármacos análogos às benzodiazepinas pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica (ver secção 4.8). O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento, é também maior em doentes com história clínica de alcoolismo e/ou de toxicodependência.

Privação

Quando se desenvolve a dependência, a paragem brusca do tratamento será acompanhada de sintomas de privação. Estes sintomas podem consistir em cefaleias, mialgias, ansiedade extrema, tensão, irrequietude, confusão e irritabilidade.

Em casos graves podem ocorrer os seguintes sintomas: sensação de irrealidade, despersonalização, hiperacúsia, dormência e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou convulsões.

Ansiedade rebound

Síndrome transitório no qual os sintomas que levaram ao tratamento com diazepam regressam mas de forma mais intensa, podendo ocorrer aquando da descontinuação do

medicamento. Pode ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade e inquietação.

Como o risco da síndrome de privação e rebound é maior após interrupção brusca do tratamento, recomenda-se que a dosagem seja diminuída gradualmente.

Amnésia

As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada. Este fenómeno pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo o risco maior nas doses mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamento inadequado.

Reações psiquiátricas e paradoxais

Foram relatadas reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos adversos comportamentais. Se estas reações ocorrerem o tratamento deve ser interrompido. Estas reações ocorrem mais frequentemente em idosos e crianças.

Utilização concomitante de álcool/depressores do SNC

Deve-se evitar a utilização concomitante de Diazepam Labesfal com álcool e/ou depressores do SNC. Esta utilização concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos do diazepam, incluindo possivelmente sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (ver secção 4.5).

Risco da utilização concomitante com opioides

A utilização concomitante de Diazepam Labesfal e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Por causa destes riscos, a prescrição concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, como o Diazepam Labesfal, com opioides deve ser reservada para doentes em que as opções de tratamento alternativas não são possíveis. Se for decidido prescrever Diazepam Labesfal concomitantemente com opioides, deve ser utilizada a menor dose eficaz e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver também a recomendação posológica gerais na secção 4.2).

Os doentes devem ser seguidos com atenção para sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Neste sentido, é fortemente recomendado que informe os doentes e os seus cuidadores (se aplicável) a ficarem atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

História clínica de abuso de álcool ou droga

Diazepam Labesfal deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com antecedentes de alcoolismo ou toxicod dependência.

Diazepam Labesfal deve ser evitado em doentes com dependência de depressores do SNC, incluindo álcool.

Uma exceção a este último é o tratamento das reações agudas de privação.

Em doentes idosos e debilitados, devem ser utilizadas doses mais baixas.

Uma dose mais baixa é recomendada em doentes com insuficiência respiratória crónica, devido ao risco de depressão respiratória.

No tratamento de doentes com disfunção renal ou hepática, observar as medidas de precaução habituais.

População pediátrica

Uma vez que a segurança e a eficácia em doentes pediátricos com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas, Diazepam Labesfal deve ser usado neste grupo etário com cuidado extremo e apenas quando outras alternativas terapêuticas não estejam disponíveis.

Diazepam Labesfal contém lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Diazepam Labesfal contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação fármaco-fármaco farmacodinâmica

Pode ocorrer intensificação dos efeitos na sedação, na respiração e na hemodinâmica quando diazepam é coadministrado com quaisquer depressores de ação central, tais como, antipsicóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, hipnóticos, analgésicos narcóticos, antiépiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos ou álcool.

O álcool deve ser evitado por doentes a tomar Diazepam Labesfal (ver secção 4.9).

Opioides

A utilização concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, como Diazepam Labesfal, com opioides aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito aditivo depressivo do SNC. A dose e duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

Interação fármaco-fármaco farmacocinética

O metabolismo oxidativo de diazepam, que leva à formação de N-desmetildiazepam, de 3-hidroxi-diazepam (temazepam) e de oxazepam, é mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A do citocromo P450. Como demonstrado por estudo *in vitro*, a reação de hidroxilação é executada principalmente pela isoforma CYP3A, enquanto que a N-desmetilação é mediada por ambas a CYP3A e CYP2C19. Resultados de estudos *in vivo* em humanos voluntários confirmaram as observações *in vitro*.

Consequentemente, substratos que sejam moduladores de CYP3A e/ou de CYP2C19 podem potencialmente alterar a farmacocinética de diazepam. Fármacos como cimetidina, cetoconazol, fluvoxamina, fluoxetina e omeprazol, que são inibidores CYP3A ou CYP2C19 podem originar uma sedação aumentada e prolongada. Alguns relatórios indicam igualmente que o diazepam modifica a eliminação metabólica da fenitoína.

A cisaprida pode produzir um aumento temporário do efeito sedativo das benzodiazepinas administradas oralmente, porque acelera a sua absorção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do diazepam durante a gravidez não foi estabelecida. O uso de benzodiazepinas durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido associado a um aumento do risco de malformações congénitas. A revisão dos eventos adversos notificados espontaneamente não revela uma incidência maior do que seria de esperar numa população semelhante não tratada.

Deve evitar-se o uso de benzodiazepinas durante a gravidez, a menos que não haja uma alternativa mais segura. Como sucede com qualquer medicamento, antes de administrar Diazepam Labesfal durante a gravidez, sobretudo durante os primeiros 3 meses, devem comparar-se os possíveis riscos para o feto com o benefício terapêutico para a mãe.

Se o fármaco for prescrito a uma mulher em idade fértil, esta deve ser avisada para contactar o seu médico no sentido de descontinuar a terapêutica caso pretenda engravidar ou suspeite estar grávida.

A administração contínua de benzodiazepinas durante a gravidez pode causar efeitos no recém-nascido, tais como hipotensão, hipotermia e insuficiência respiratória, devido à ação farmacológica do medicamento.

Têm sido referidos alguns sintomas de privação nos recém-nascidos com este tipo de medicamentos.

Deve ter-se especial cuidado quando diazepam é utilizado durante o trabalho de parto, visto que doses unitárias elevadas podem originar irregularidades da frequência cardíaca fetal e hipotonia, sucção débil, hipotermia e depressão respiratória moderada no recém-nascido.

Deve recordar-se que o sistema enzimático responsável pela decomposição do fármaco não se encontra ainda totalmente desenvolvido nos recém-nascidos (particularmente nos prematuros).

Amamentação

O diazepam passa para o leite materno, por isso Diazepam Labesfal não deve ser administrado em mães que amamentam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sedação, amnésia, dificuldades da concentração e alteração da função muscular podem afetar negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Os doentes em tratamento com diazepam devem ser advertidos dos riscos que correm ao realizarem tarefas que exigem capacidade de reação.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são fadiga, sonolência e fraqueza muscular estão geralmente relacionados com a dose. Estes efeitos ocorrem predominantemente no início da terapêutica e desaparecem habitualmente com a continuação da administração.

Doenças do sistema nervoso

Ataxia, disartria, fala indistinta, cefaleias, tremor, tonturas. Pode ocorrer amnésia anterógrada com dosagens terapêuticas, aumentando o risco nas dosagens mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados.

Perturbações do foro psiquiátrico

Sabe-se que reações paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos podem estar associados à utilização de benzodiazepinas. Caso estes efeitos ocorram, o medicamento deverá ser descontinuado. A sua ocorrência é mais comum nas crianças e nos idosos. Confusão, adormecimento das emoções, estado de vigília diminuído, depressão, libido aumentada ou diminuída.

O uso crónico (mesmo em dosagens terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a descontinuação da terapêutica pode originar a síndrome de privação ou o fenómeno de rebound (ver secção 4.4).

Tem sido referido uso abusivo de benzodiazepinas (ver secção 4.4).

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Foram notificadas quedas e fraturas em utilizadores de benzodiazepinas. Observou-se um aumento do risco em doentes que tomam concomitantemente outros sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em idosos.

Doenças gastrointestinais

Náuseas, boca seca ou hipersalivação, obstipação e outras perturbações gastrointestinais.

Afeções oculares

Diplopia, visão turva.

Vasculopatias

Hipotensão, depressão circulatória.

Exames complementares de diagnóstico

Frequência cardíaca irregular e, muito raramente, transaminases aumentadas e fosfatase alcalina sanguínea aumentada.

Doenças renais e urinárias

Incontinência, retenção urinária.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações cutâneas.

Afeções do ouvido e do labirinto

Vertigens.

Cardiopatias

Insuficiência cardíaca, incluindo paragem cardíaca.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Afeções hepatobiliares

Icterícia, muito raramente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As benzodiazepinas causam habitualmente sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A sobredosagem de diazepam raramente coloca a vida em risco se o medicamento for

tomado isoladamente, mas pode originar arreflexia, apneia, hipotensão depressão cardiorrespiratória e coma. O coma, se ocorrer, persiste em geral poucas horas mas pode ser mais prolongado e cíclico, sobretudo em doentes idosos. O efeito depressor respiratório das benzodiazepinas é mais grave em doentes portadores de doença respiratória.

As benzodiazepinas aumentam os efeitos de outras substâncias depressoras do SNC, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorizar os sinais vitais do doente e aplicar medidas de suporte, de acordo com o seu estado clínico. Em certos doentes pode ser necessário um tratamento sintomático para os efeitos cardiorrespiratórios ou do sistema nervoso central.

Deve reduzir-se a absorção através de um método apropriado, por ex. tratamento com carvão ativado dentro de 1-2 horas. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias respiratórias em doentes sonolentos. Se houver ingestão de múltiplos fármacos pode recorrer-se a lavagem gástrica, mas não como medida de rotina.

Se a depressão do SNC for grave, considerar a utilização de flumazenilo, um antagonista das benzodiazepinas. Administrar apenas sob rigorosa monitorização. Tem uma semivida curta (cerca de uma hora), portanto, é necessário continuar a monitorizar os doentes depois dos seus efeitos terminarem. Flumazenilo deve ser utilizado com extrema precaução na presença de fármacos que reduzem o limiar convulsivo (por ex. antidepressivos tricíclicos). Para mais informação sobre a utilização correta do flumazenilo, consultar o Resumo das Características do Medicamento deste fármaco.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, código ATC: N05BA01

Mecanismo de ação

O diazepam é um tranquilizante benzodiazepínico com efeitos ansiolíticos, sedativos, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e amnésicos que facilita a ação do ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório mais importante do cérebro.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O diazepam é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas aos 30 a 90 minutos após administração oral.

Distribuição

O diazepam e seus metabolitos unem-se intensamente às proteínas plasmáticas (98% do diazepam). O diazepam e seus metabolitos atravessam a barreira hematoencefálica e a placenta e a sua concentração no leite materno é cerca de 1/10 da concentração no plasma materno (ver secção 4.6).

O volume de distribuição é de 0,8-1,0 l/kg em estado de equilíbrio. A semivida de distribuição atinge as 3 horas.

Biotransformação

O diazepam é metabolizado principalmente em metabolitos com atividade farmacológica como N-desmetildiazepam, temazepam e oxazepam.

O metabolismo oxidativo do diazepam é mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A. O oxazepam e o temazepam são depois conjugados com o ácido glucurónico.

Eliminação

A concentração plasmática de diazepam decai de forma bifásica ao longo do tempo: uma fase inicial de distribuição rápida e extensa é seguida por outra fase de eliminação terminal prolongada (semivida até 48 h).

A semivida de eliminação do metabolito ativo N-desmetildiazepam pode chegar às 100 horas. O diazepam e seus metabolitos são excretados principalmente na urina predominantemente na forma conjugada. A depuração do diazepam é de 20-30 ml/min.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

A semivida de eliminação pode prolongar-se no recém-nascido, em idosos e doentes com alterações hepáticas. Na insuficiência renal a semivida do diazepam mantém-se inalterada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O potencial carcinogénico do diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras. Ocorreu um aumento da incidência de tumores hepatocelulares em ratinhos macho. Não se observou aumento da incidência de tumores nos ratinhos fêmea, ratos ou hamsters.

Mutagenicidade

Vários estudos forneceram fracos indícios de potencial mutagénico com altas concentrações, as quais excedem largamente as doses terapêuticas no homem.

Toxicidade para a função reprodutora

Estudos de reprodução em ratos com doses orais até 100 mg/kg/dia administradas antes e durante o acasalamento e ao longo da gestação e lactação revelaram uma redução do número de gravidezes e do número de crias vivas.

Teratogenicidade

Verificou-se que o diazepam em doses de 45-50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia é teratogénico em ratinhos, assim como na dose de 280 mg/kg em hamsters.

Contrariamente, o fármaco não foi teratogénico em doses de 80 e 300 mg/kg/dia em ratos nem em doses de 20 e 50 mg/kg/dia em coelhos (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Os comprimidos de Diazepam Labesfal contêm:

Lactose

Celulose microcristalina

Croscarmellose sódica

Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas incompatibilidades farmacêuticas com o diazepam.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alumínio, contendo 20, 30 ou 40 comprimidos cada, sendo acondicionados em caixas de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica S.A.

Rua João de Deus, 19

2700-487 Amadora

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2494995 - 5 mg, blister 20 unidades
Nº de registo: 5794896 - 5 mg, blister 30 unidades
Nº de registo: 4507497 - 5 mg, blister 40 unidades
Nº de registo: 2495190 - 10 mg, blister 20 unidades
Nº de registo: 5794995 - 10 mg, blister 30 unidades
Nº de registo: 4507596 - 10 mg, blister 40 unidades

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 1997

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO