

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diazepam Grindeks 10 mg/2 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 5 mg de diazepam.

Uma ampola (2 ml) contém 10 mg de diazepam.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Ácido benzóico (E210), benzoato de sódio (E211), propilenoglicol, álcool benzílico, etanol 96%.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Líquido transparente, de incolor a amarelo-pálido com sombreados esverdeados.

O pH da solução é de 6,2 a 6,9.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

As benzodiazepinas só estão indicadas no tratamento de uma doença grave que limita a actividade do doente ou o expõe a um stress extremo.

Diazepam Grindeks está indicado para:

- o tratamento de casos moderados a graves de agitação, ansiedade e tensão psíquica;
- sedação basal em doentes com ansiedade ou stress; indução de anestesia e para sedação antes de intervenções de diagnóstico, cirúrgicas ou endoscópicas (cateterismo cardíaco) (medicação pré-operatória);
- o alívio dos sintomas de excitação, pânico, tremor e halucinações (delirium tremens);
- tratamento agudo do estado de mal epilético, convulsões graves, tétano e pré-eclampsia ou eclâmpsia;
- tratamento do espasmo muscular reflexo devido a trauma local (dano, inflamação); pode também ser usado para suprimir a espasticidade resultante de danos na coluna vertebral ou interneurónios da supra-espinhal, tais como paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome do homem rígido.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser cuidadosamente individualizada, dependendo das necessidades individuais e deve ser iniciada com a dose mínima recomendada, particularmente no caso de crianças, doentes idosos e doentes fragilizados ou aqueles com doença hepática ou níveis baixos de albumina sérica.

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver secção 4.4).

Adultos

Estados de ansiedade média/grave: a dose habitual é de 2-10 por mg via intramuscular (i.m.) ou intravenosa (i.v.) repetida após 3-4 horas, se necessário.

Pré-medicação: a dose habitual é de 10 a 20 mg i.m., uma hora antes da indução da anestesia.

Abstinência alcoólica: 10 mg i.m. ou i.v.. Se necessário, após 3-4 horas, 5-10 mg (outra guideline: 0,1-2,0 mg/kg de peso corporal i.v., repetida a cada 8 horas até cessação dos sintomas), seguida de tratamento oral.

Indução da anestesia: 0,2 – 0,5 mg/kg de peso corporal i.v..

Sedação antes de cirurgia: 10-20 mg i.v. (inicialmente 5 mg e depois 2,5 mg a cada 30 segundos até fecho de pálpebras em metade da pupila). Em doentes obesos a dose é de 30 mg i.v..

Estado epilético: doses de 0,15-0,25 mg/kg de peso corporal i.v. repetidas em intervalos de 10-15 minutos, se necessário, ou por perfusão contínua (dose máxima: 3 mg/kg de peso corporal em 24 horas).

Tétano: Doses de 0,1-0,3 mg/kg i.v. com intervalos de 1-4 horas. Como alternativa, pode ser administrado por perfusão contínua ou por sonda gástrica (3-4 mg/kg em 24 horas).

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia: 10-20 mg i.v. para convulsões reais (se for necessário doses adicionais adicionar por perfusão contínua até 100 mg em 24 horas).

Espasmos musculares: 5-10 mg por i.m. ou injeção i.v., repetida após 3-4 horas, se necessário.

Em todo o caso, após a cessação dos sintomas agudos, o tratamento continuará por via oral, se necessário.

Populações especiais

Doentes idosos

A dose deve ser reduzida. Estes doentes devem ser monitorizados regularmente no início do tratamento para minimizar a dose ou frequência de administração e prevenir a sobredosagem devido a acumulação.

A dose recomendada nos idosos é a dose eficaz mais baixa.

Compromisso renal e/ou hepático

A dose deve ser reduzida no tratamento de doentes com compromisso hepático.

A dose recomendada em doentes com doença hepática e/ou renal é a dose eficaz mais baixa possível.

População pediátrica

As benzodiazepinas não devem ser utilizadas sem uma avaliação prévia e cuidada da indicação.

Como pré-medicação: a dose habitual é 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal, por via i.m.
Sedação antes de intervenções: a dose habitual é de 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal, por via i.v.

Modo de administração

Para uso intramuscular, intravenoso.

A injeção intramuscular deve ser efetuada de forma profunda.

A injeção intravenosa deve sempre ser administrada de forma muito lenta (aproximadamente 0,5-1 ml por minuto) em vasos sanguíneos grandes. Uma administração demasiado rápida pode levar a apneia. Quando administrado de forma intravenosa, é aconselhado assegurar a disponibilidade de equipamentos de assistência respiratória. Deve ser evitada uma injeção intra-arterial.

Quando for necessária perfusão intravenosa contínua, sugere-se que sejam misturados 2 ml de injeção de diazepam com pelo menos de 500 ml de soluções de perfusão e que a solução final seja utilizada imediatamente (ver secção 6.6)

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Antecedentes de hipersensibilidade às benzodiazepinas
- Miastenia gravis
- Insuficiência respiratória grave
- Compromisso hepático grave
- Síndrome de apneia do sono

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização concomitante de álcool/depressores do SNC

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

História clínica de abuso de álcool ou droga

O diazepam deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com antecedentes de alcoolismo ou toxicodependência.

Uma exceção é o tratamento de sintomas agudos de privação.

Quando a injeção de diazepam é administrada, particularmente por via intravenosa, a doentes idosos, debilitados e doentes com compromisso das funções cardíacas ou

pulmonares, deve ser prestada muita atenção à possibilidade de ocorrência de apneia e/ou ataque cardíaco.

Não devem ser utilizadas para injeção as veias de menor dimensão. Mais especificamente, a injeção intra-arterial ou extravasamento devem ser evitados devido à possibilidade de formação de trombos venosos, flebite, irritação local, inchaço, ou, muito raramente, lesões vasculares, especialmente após uma injeção intravenosa rápida.

Em doentes idosos e debilitados, são utilizadas doses mais baixas.

Devem ser tomadas as precauções habituais no tratamento de doentes com compromisso da função renal ou hepática.

Tolerância

A utilização contínua a longo-prazo do diazepam pode causar uma resposta diminuída à acção das benzodiazepinas.

Dependência

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

Quando se desenvolve a dependência física, a interrupção brusca pode ser acompanhada de síndrome de privação tal como cefaleia, câibras musculares, ansiedade significativa, tensão, fadiga, confusão e irritabilidade. Em casos graves, foram descritos os seguintes sintomas: perda de noção da realidade, despersonalização, hiperacúsia, adormecimento e câibras nas extremidades, hipersensibilidade à luz, som e contacto físico; alucinações ou convulsões (ver secção 4.8).

Insónia de rebound e ansiedade

Após supressão do tratamento foi descrita uma síndrome de transição de carácter caracterizada pelo reaparecimento dos sintomas – ainda mais notórios – que levaram ao estabelecimento dos mesmos sintomas. Pode ser acompanhado de outro tipo de reacções como mudanças de humor, ansiedade ou perturbações do sono e inquietação. Dado que a probabilidade de ocorrência de um fenómeno de abstinência/rebound é maior após uma descontinuação abrupta do tratamento, é recomendada uma redução gradual da dose até à sua supressão final.

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver secção 4.2).

O tratamento não deverá nunca ser prolongado sem uma reavaliação do estado do doente.

No início do tratamento o doente deve ser informado da duração limitada no tempo com uma explicação detalhada sobre como reduzir gradualmente a dose. É também importante que o doente esteja informado da possibilidade de ocorrer o fenómeno de rebound que irá reduzir os sintomas de ansiedade que podem ocorrer com uma retirada do tratamento.

Amnésia

As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada mesmo em doses terapêuticas, e o risco aumenta com o aumento da dose. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados.

Reações paradoxais e psiquiátricas

As benzodiazepinas podem causar reações como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamentos inadequados e outros efeitos adversos comportamentais. Se isto ocorrer, o tratamento deve ser interrompido. Estas reações ocorreram mais frequentemente em doentes pediátricos e idosos.

Grupos de doentes especiais

A dosagem nos doentes idosos deve ser reduzida. Uma dose mais baixa também está recomendada para os doentes com insuficiência respiratória crónica, devido ao risco de depressão respiratória. As benzodiazepinas não estão indicadas em doentes com compromisso hepático grave devido ao risco associado de encefalopatia.

As benzodiazepinas não são recomendadas como tratamento de primeira linha para doenças psicóticas.

As benzodiazepinas não devem ser utilizadas isoladamente para o tratamento de ansiedade associada a depressão (risco de suicídio).

Em doentes com depressão, o diazepam apenas atua na componente da ansiedade, pelo que não constitui um tratamento da depressão e pode eventualmente mascarar alguns sinais da doença.

Em doentes epiléticos a receber tratamento prolongado com diazepam (ou qualquer outra benzodiazepina), a utilização de um antagonista das benzodiazepinas (flumazenil) não é recomendado dado que uma interrupção abrupta do efeito protector de um agonista das benzodiazepinas pode desencadear convulsões em doentes epiléticos embora o próprio antagonista exerça um ligeiro efeito anticonvulsionante.

Risco de uso concomitante de opióides

O uso concomitante de Diazepam Grindeks e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a esses riscos, a prescrição concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, como Diazepam Grindeks com opioides, deve ser reservada para pacientes para os quais não são possíveis opções alternativas de tratamento. Se for tomada uma decisão de prescrever Diazepam Grindeks concomitantemente com opióides, a dose eficaz mais baixa deve ser utilizada, e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver também a recomendação geral de doses na secção 4.2).

Os doentes devem ser acompanhados de perto quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se fortemente informar os doentes e os seus prestadores de cuidados (quando aplicável) a estarem conscientes destes sintomas (ver secção 4.5).

População pediátrica

Uma vez que a segurança e a eficácia em doentes pediátricos com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas, o diazepam não deve ser usado neste

grupo etário. Apenas deve ser utilizado quando não estejam disponíveis outras alternativas terapêuticas.

A duração do tratamento em crianças de idade superior a 6 meses deve ser a mais curta possível.

Excipientes

Este medicamento contém 12,5 % volume etanol (álcool), i.e. 100 mg por ml.

Nocivo para doentes alcoólicos.

O teor em etanol deve ser tido em conta em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com epilepsia ou doença hepática.

Este medicamento contém 30 mg de álcool benzílico em cada ampola, o que equivale a 15 mg / 1 ml. A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada a eventos adversos graves e morte em recém-nascidos ("síndrome de engasgamento"). A quantidade mínima tóxica de álcool benzílico não é conhecida.

O álcool benzílico pode causar reações tóxicas e reações alérgicas em bebês e crianças até 3 anos de idade. Não deve ser administrado a bebês prematuros ou recém-nascidos (ver secção 4.3).

Volumes elevados devem ser usados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com comprometimento hepático ou renal, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Este medicamento contém 900 mg de propilenoglicol em cada ampola, o que é equivalente a menos de 400 mg / kg para adultos e 200 mg / kg para crianças. A co-administração com qualquer substrato da álcool desidrogenase, como o etanol, pode induzir efeitos adversos em crianças com menos de 5 anos de idade.

Embora o propilenoglicol não tenha demonstrado causar toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais ou humanos, pode atingir o feto e estar presente no leite materno. Como consequência, a administração de propilenoglicol a pacientes grávidas ou lactantes deve ser considerada caso a caso.

É necessária monitorização médica em doentes com funções renais ou hepáticas comprometidas, devido à ocorrência vários eventos adversos atribuídos ao propilenoglicol, tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), insuficiência renal aguda e disfunção hepática.

Este medicamento contém 8mg/1ml de ácido benzóico e 98mg/1ml de benzoato de sódio. O aumento da bilirrubinemia após o seu deslocamento da albumina pode aumentar a icterícia neonatal que pode evoluir para kernicterus (depósitos de bilirrubina não conjugada no tecido cerebral).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

O metabolismo oxidativo de diazepam que leva à formação de N-desmetildiazepam, de 3-hidroxidiazepam (temazepam) e oxazepam, é mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A do citocromo P450. Os estudos in vitro mostraram que a isoforma CYP3A é a que media principalmente a reacção de hidroxilação, enquanto que a N-desmetilação é mediada por ambas a CYP2C19 e CYP3A. Resultados de estudos in vivo em voluntários humanos confirmaram as observações in vitro.

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

Compostos que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem aumentar a atividade das benzodiazepinas. Numa fracção menor, este facto também se aplica às benzodiazepinas metabolizadas unicamente por conjugação.

Interações farmacodinâmicas

Pode ocorrer intensificação dos efeitos na sedação, respiração e hemodinâmica quando o diazepam é administrado concomitantemente com depressores do SNC, tais como antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepiléticos (anticonvulsivantes), anestésicos e antihistamínicos sedativos ou álcool.

No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer também um aumento da sensação de euforia, a qual pode aumentar a dependência psicológica.

O efeito sedativo pode ser aumentado quando o produto é administrado em associação com álcool, o que pode afetar a capacidade de conduzir ou operar com máquinas.

O consumo de álcool e/ou a utilização de depressores do SNC devem ser evitados em doentes a tomar diazepam (ver secção 4.4).

Em relação à precaução com outros depressores do SNC, incluindo o álcool, ver secção 4.9.

Existem dados que indicam que o diazepam pode ser absorvido por sacos plásticos de perfusão e conjuntos de perfusão que contêm PVC. A adsorção leva a uma diminuição da concentração de diazepam na ordem dos 50% ou mais, particularmente quando o saco de perfusão é conservado durante 24 horas ou mais em ambientes quentes ou quando são utilizados tubos de perfusão longos ou taxas de perfusão baixas. Quando é necessário ser administrado diazepam, a utilização de sacos e conjuntos de perfusão contendo PVC deve ser evitada. Deve-se ter cuidado quando se substituí sacos e conjuntos de perfusão contendo PVC e não contendo PVC.

Opioides

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento.

Se o medicamento é prescrito a uma mulher que pode ficar grávida durante o tratamento, esta deve ser avisada a falar com o médico sobre como proceder para interromper o tratamento se pretender ficar grávida ou se tiver dúvidas de que está grávida.

Se o medicamento é administrado para requisitos médicos específicos, durante a última fase da gravidez ou em doses elevadas durante o parto, é provável que alguns efeitos ocorram no recém-nascido como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada.

Em bebés nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas de forma crónica durante os últimos estádios da gravidez, pode desenvolver-se dependência física e sintomas de privação podem ser despoletados no período pós-natal. Deste modo, é necessário tomar medidas de precaução especiais antes da utilização do diazepam durante o parto, dado que uma dose única elevada causa perturbações na frequência cardíaca fetal e hipotonia, redução do reflexo de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no recém-nascido. Deve ser lembrado que o sistema enzimático responsável pela metabolização do medicamento não está completamente desenvolvido em recém-nascidos (particularmente em bebés prematuros).

Amamentação

Dado que o diazepam é excretado no leite materno, este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A possibilidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser afetada negativamente por sedação, amnésia, dificuldade na concentração e compromisso da função muscular que podem ocorrer como resultado do tratamento. Para além disto, períodos de sono insuficientes podem agravar os estados de alerta reduzidos (ver secção 4.5).

Deste modo, deve ser tido em conta que o álcool potencia estes efeitos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são a fadiga, sonolência e fraqueza muscular, que estão normalmente relacionadas com a dose. Estes acontecimentos ocorrem maioritariamente no início do tratamento e desaparecem normalmente com a continuação da administração.

Dependência

A administração continuada deste medicamento (mesmo em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode dar origem ao síndrome de abstinência ou ao fenómeno de rebound. O uso abusivo das benzodiazepinas tem sido também reportados (ver secção 4.4).

As reações adversas indicadas abaixo são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e termos MedDRA.

Doenças psiquiátricas

Foram descritas reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses,

comportamento inapropriado e outras perturbações comportamentais associadas à administração de benzodiazepinas. Caso estes efeitos ocorram, o medicamento deverá ser descontinuado. Estas reacções ocorrem mais frequentemente em crianças e doentes idosos.

Podem igualmente ocorrer confusão, adormecimento das emoções, compromisso do estado de vigília, depressão, libido aumentada ou diminuída.

Doenças do sistema nervoso

Ataxia, disartria, discurso alterado ("fala arrastada"), cefaleias, tremor, tonturas. Pode ocorrer amnésia anterógrada em doses terapêuticas, sendo que o risco desta reacção aumenta com doses mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados.

Afeções oculares

Diplopia, visão turva.

Afeções do ouvido e do labirinto

Vertigens.

Cardiopatias

Insuficiência cardíaca, incluindo ataque cardíaco.

Vasculopatias

Hipotensão, depressão circulatória.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Foi observado que se o diazepam for administrado por via retal, pode ocorrer depressão cardio-respiratória.

Doenças gastrointestinais

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

Afeções hepatobiliares

Icterícia.

Doenças da pele e dos tecidos subcutâneos

Erupção cutânea, urticária, prurido, erupção eritematosa. A maioria dos casos não são graves.

Na maior parte dos casos associados a reacções cutâneas graves (síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme) são considerados fatores de confundimento importantes a medicação concomitante e as situações em que os doentes têm funções comprometidas.

Doenças renais e urinárias

Incontinência, retenção urinária.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Formação de trombos venosos, flebite, irritação no local de injeção, edema local, ou mais raramente, alterações vasculares, especialmente após injeção intravenosa rápida.

Exames complementares de diagnóstico

Transaminases elevadas e fosfatase alcalina sanguínea aumentada, ritmo cardíaco irregular.

A injeção intramuscular pode causar dor local por vezes acompanhada de eritema no local de injeção. A percepção de dor na palpação local é muito frequente. Não devem ser selecionadas para injeção veias muito pequenas; em particular, deve ser evitada a injeção intra-arterial ou o extravasamento.

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Foram descritas quedas e fracturas em doentes a tomar benzodiazepinas. O risco destes efeitos adversos é superior em doentes a tomarem concomitantemente outros medicamentos sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em doentes idosos.

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 através do sistema nacional de notificação:

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 frequentemente 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 produzidos por uma sobredosagem.

De modo a prevenir uma absorção adicional do fármaco, deve utilizar-se um método apropriado, por ex., tratamento com carvão ativado dentro de 1-2 horas. Se for

utilizado carvão ativado, é importante manter as vias respiratórias desimpedidas em doentes sonolentos. Se tiver ocorrido a ingestão de diferentes fármacos, pode recorrer-se à lavagem gástrica, como medida excecional.

Se a depressão do SNC for grave, considerar a utilização de flumazenilo, um antagonista das benzodiazepinas. Administrar apenas sob monitorização rigorosa. Tem uma semi-vida curta (cerca de uma hora), pelo que é necessário continuar a monitorizar os doentes depois dos seus efeitos desaparecerem. O flumazenilo deve ser utilizado com extrema precaução quando combinados com medicamentos que reduzem o limiar convulsivo (por ex, antidepressivos tricíclicos).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1. Sistema nervoso central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.
Código ATC: N05BA01

O diazepam pertence ao grupo dos tranquilizantes benzodiazepínicos com efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares, anticonvulsionantes e amnésicos que facilita a acção do ácido gama-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório mais importante do cérebro.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Quando injetado por via intramuscular, a absorção é completa embora não seja sempre superior à via oral.

Distribuição

O diazepam e os seus metabolitos ligam-se de forma intensa às proteínas plasmáticas (ligação do diazepam: 98%). O diazepam e os seus metabolitos atravessam a barreira hemato-encefálica e a placenta e a sua concentração no leite materno é cerca de 1/10 da concentração no plasma materno. O volume de distribuição é de 0,8-1,0 l/kg no estado estacionário. A semi-vida de distribuição é de 3 horas.

Biotransformação

O diazepam é metabolizado principalmente em metabolitos farmacologicamente ativos, tais como o N-desmetildiazepam, temazepam e o 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 do diazepam decresce de forma bifásica ao longo do tempo quando administrado de forma intravenosa: é observada uma fase inicial de distribuição rápida e extensa que continua com outra fase de eliminação terminal prolongada. A semi-vida de eliminação do metabolito ativo N-desmetildiazepam pode atingir 100 horas. O diazepam e os seus metabolitos são excretados principalmente

na urina, predominantemente na forma conjugada. A depuração do diazepam é de 20-30 ml/min.

Populações especiais

A semi-vida de eliminação pode ser prolongada no recém-nascido, doentes idosos e doentes com doença hepática. A semi-vida do diazepam não é alterada em doentes com compromisso renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de fertilidade em ratos diazepam por via oral em doses de 100 mg/kg/dia mostraram uma diminuição no número de gravidezes e no número de crias vivas.

Estudos desenvolvidos em ratos e coelhos a tomarem 80-300 mg/kg/dia e 20-50 mg/kg/dia, respectivamente, não revelaram efeitos teratogénicos nos recém-nascidos (ver secção 4.6). Contrariamente, o diazepam é teratogénico em ratos em doses de 45-50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, bem como em hamsters em 280 mg/kg.

Surgiram dados contraditórios de estudos de mutagénese.

Foi demonstrada uma incidência de tumores hepáticos em ratos machos a receberem diazepam na dieta. Outros estudos não demonstraram atividade carcinogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido benzóico (E210)
Benzoato de sódio (E211)
Propilenoglicol
Álcool benzílico
Etanol 96%
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A solução de diazepam injetável não deve ser misturada ou diluída com outras soluções de medicamentos em seringas ou frascos de perfusão.

A utilização de sacos ou conjuntos de perfusão contendo PVC podem provocar uma diminuição na concentração de diazepam (ver secção 4.5).

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após a abertura das ampolas, a solução injetável necessita de ser utilizada imediatamente.

A solução injetável preparada para perfusão necessita de ser utilizada no prazo de 48 horas e conservada a temperatura ambiente aproximada de 25°C.

As porções remanescentes devem ser descartadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Manter as ampolas dentro da embalagem de cartão para proteger da luz. Não congelar.

Se conservada de forma incorrecta, o conteúdo pode apresentar-se turvo ou com fases separadas. Neste caso, a solução não deve ser utilizada.

De um ponto de vista microbiológico, este produto deve ser utilizado imediatamente, exceto se o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2 ml em ampolas de vidro incolor com linha de quebra ou ponto único de quebra.
5 ampolas embaladas numa fita contentora de polivinilcloridrato.
2 fitas contentoras (10 ampolas) ou 10 fitas contentoras (50 ampolas) (embalagem industrial) embaladas numa caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando for necessária perfusão intravenosa contínua, sugere-se que sejam misturados 2 ml de injeção de diazepam com pelo menos 500 ml de infusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% ou de dextrose a 5,5% ou de dextrose a 10% e as soluções finais devem ser utilizadas imediatamente. Se forem utilizados volumes inferiores de soluções de infusão a solução final poderá ficar opalescente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AS Grindeks.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letónia
Tel.: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO