

1. Denominação da especialidade farmacêutica

SEDOXIL

2. Composição qualitativa e quantitativa

Mexazolam, 1 mg.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos não revestidos

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

SEDOXIL está indicado no tratamento da ansiedade associada ou não a estados psiconeuróticos.

As benzodiazepinas só estão indicadas quando estas situações são graves, incapacitantes ou originam um marcado estado de sofrimento

4.2. Posologia e forma de administração

A dose de SEDOXIL deve ser individualizada segundo a gravidade dos sintomas e a idade do doente.

Adultos: em média 1,0 a 3,0 mg por dia, preferencialmente divididos em 3 tomas.

Idosos: não ultrapassar a dose de 1,5 mg por dia.

Crianças: o SEDOXIL não se destina a uso pediátrico.

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.

Em todos os casos o tratamento deve começar com a dose mínima recomendada.

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 da 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 de apneia do sono e insuficiência hepática grave.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

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 formigueiros das extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contacto físico, alucinações ou ataque epiléptico.

Rebound da 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 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 mexazolam, 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. Com mexazolam ocorreram reacções paradoxais em doentes esquizofrénicos.

Grupos específicos de doentes

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.

O mexazolam deve ser usado com muita precaução nos doentes com alterações das funções cardíacas, renal ou hepática, e nos doentes com lesão cerebral orgânica.

4.5. Interações medicamentosas e outras

- . Não recomendado: a ingestão concomitante de álcool

O efeito sedativo pode ser potenciado quando o mexazolam 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 SEDOXIL 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.

Nos animais de experiência verificaram-se as seguintes interacções:

Fármacos que potenciaram o efeito do mexazolam: clorpromazina, haloperidol, diazepam, ciproheptadina, aminopirina, fenobarbital, etanol, sulpiride, tricloretiazida e alfa-metildopa.

Fármacos que antagonizaram o efeito do mexazolam: imipramina, amitriptilina e clorfeniramina.

Fármacos que não mostraram qualquer interacção com o mexazolam: difenilhidatoína, escopolamina butilbromido, gerfanato, propranolol e pindolol.

4.6. Utilização em caso de gravidez e lactação

Embora a experiência animal não sugira qualquer efeito nocivo do mexazolam durante a gravidez, não está estabelecida a inocuidade durante a gravidez na espécie humana.

As benzodiazepinas podem causar malformações congénitas quando administradas durante o primeiro trimestre da gravidez. Se por razões médicas o mexazolam for administrado

tardamente 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 mexazolam pode ser encontrado no leite materno, não deve ser administrado a 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 condução e utilização de máquinas

A sedação, amnésia, alteração da concentração e da função muscular resultantes da administração de SEDOXIL 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 das benzodiazepinas são, quase sempre, uma extensão das suas 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.

Com o mexazolam, ocorreram raramente (<0,1%) alterações dos movimentos linguais, hipotensão, sensação de cabeça vazia, náuseas, vômitos, anorexia, desconforto gástrico, dor gástrica, dor abdominal, diarreia, sintomas de hipersensibilidade (por exemplo, erupções cutâneas), diminuição da libido, elevação da fosfatase alcalina, anemia e leucopenia. Infrequentemente (0,1 - 5%) ocorreram sonolência, vertigens, tonturas, cefaleias, ataxia, boca seca, fraqueza, elevação das transaminases glutamicoxalocética e glutamicopirúvica e elevação da gama-glutamyltranspeptidase.

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 de benzodiazepinas 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 de benzodiazepinas.

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 as benzodiazepinas. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrer em crianças e idosos.

Dependência

O uso do SEDOXIL, 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. Sintomas e tratamento da sobredosagem

Tal como acontece com outras benzodiazepinas, a sobredosagem com SEDOXIL 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 SEDOXIL 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 SEDOXIL. 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

Categoria fármaco-terapêutica: II – 8- a – Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos

Classificação ATC: N05 BA

O SEDOXIL 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 a esses receptores pode ser modulada quer pelo GABA quer pelo ião cloro.

Efeitos sedativos - demonstrou-se em ratinhos, ratos, hamsters e macacos que o mexazolam provoca uma maior inibição do comportamento de conflito, violência, agressão e excitação que o diazepam. Os estudos em gatos e coelhos sugerem que estes efeitos sedativos podem resultar da acção do fármaco no sistema límbico, incluindo a amígdala e o hipotálamo.

Efeitos anticonvulsivos - demonstrou-se em ratinhos, ratos e macacos que o mexazolam provoca num maior efeito inibidor das convulsões induzidas pelo megrimide e pentetrazol que o diazepam.

Efeitos relaxantes musculares - o mexazolam inibiu a rigidez descerebrada e depressiu a actividade dos neurónios motores gama em gatos.

Influência na função motora - demonstrou-se em ratinhos, ratos e cães que a influência do mexazolam na função motora (por exemplo, inibição da actividade motora espontânea, efeito relaxante muscular, efeito inibidor do reflexo de manutenção em pé e efeito atáxico), é limitada.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Após a administração do mexazolam por via oral, o fármaco inalterado não se detecta no sangue. Encontram-se apenas os seus metabolitos activos CND (cloronordazepam) e COX (cloroxazepam). Supõe-se que no fígado o mexazolam será hidroxilado e conjugado através de duas vias metabólicas, uma tipo benzodiazepina (metabolitos activos) e outra tipo benzofenona (metabolitos inactivos).

O CND é o principal metabolito plasmático do mexazolam. Com uma dose única de mexazolam, a concentração plasmática máxima do CND atinge-se ao fim de 1 a 2 horas. O volume aparente de distribuição é de 150 L. O modelo farmacocinético aplicável é de tipo bicompartimental. Após administração reiterada, a semivida do CND e do COX é longa (130 a 200 h).

A ligação às proteínas é de > 90% para o CND e COX.

Menos de 10% da dose de mexazolam administrada por via oral é eliminada sob a forma de metabolitos na urina, sendo a maior parte do fármaco excretada pela bilis. O COX constitui > 50% do total dos metabolitos excretados, encontrando-se principalmente na forma conjugada.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Foram efectuados estudos com o mexazolam em várias espécies animais incluindo o ratinho, rato, coelho, cão e macaco, que demonstraram uma ampla margem de segurança e uma reduzidíssima capacidade tóxica. De facto a DL₅₀ para a via oral foi de 4.687 mg/kg no ratinho, 8100 mg/kg no rato Wistar-Imamichi e 1400 mg/kg no rato Fischer.

Nos estudos de toxicidade subaguda em ratos (10, 30, 125, 250, 500 e 1500 mg/kg, via oral, 5 semanas) só houve mortalidade no grupo que recebeu 1500 mg/kg. A hipertrofia dos hepatócitos ocorreu com doses iguais ou superiores a 250 mg/kg, mas desapareceu após a suspensão do fármaco. A administração do mexazolam, por via oral, durante 26 semanas, em ratos que receberam doses diárias de 2, 10, 50 ou 125 mg/kg mostrou que o peso do fígado, rins e glândulas suprarrenais aumentou nas fêmeas do grupo que recebeu a dose mais elevada. Todavia o exame histológico não detectou alterações significativas. Não se verificaram

alterações da cópula ou da fertilidade nos ratos machos (2, 10 ou 20 mg/kg durante 9 semanas) nem efeitos letais ou teratogénicos nos fetos dos ratos fêmeas (2,10 ou 20 mg/kg, desde o 14º dias pré-cópula até ao 7º dia de gestação). A administração do mexazolam durante o período de organogénese (rato - 2, 10 ou 20 mg/kg/dia durante 11 dias; coelho - 0,04, 0,2, 1 ou 5 mg/kg/dia durante 13 dias) não provocou morte ou efeitos teratogénicos nos embriões e fetos. A administração do mexazolam durante o período perinatal e período de amamentação (ratos - 2, 10 ou 10 mg/kg/dia durante 4 semanas a partir do 17º dia de gestação) não provocou alterações no parto, na amamentação nem na prole (anomalias externas, tempo de diferenciação pós-natal e capacidade reprodutora). O mexazolam não evidenciou potencial mutagénico *in vitro*, no teste de reversão e no *Rec-assay*. A antigenicidade do mexazolam foi investigada em cobaias e coelhos não havendo evidência de que exerça poder antigénico.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista de excipientes

Manitol, amido de milho, hidroxipropilcelulose, laurilsulfato de sódio e estearato de cálcio.

6.2. Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3. Prazo de validade

5 anos.

6.4. Precauções particulares de conservação

O produto deve ser conservado ao abrigo da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PVC e alumínio com 10 comprimidos cada.

6.6. Instruções de utilização e de manipulação

Não requer instruções especiais de utilização ou manipulação.

7. Detentor da Autorização de Introdução no Mercado

MediBIAL – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

8. Número da Autorização de Introdução no Mercado

9728220 - INFARMED

9. Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado

1999.10.30

10. Data da revisão (parcial) do texto

2000.07.28