

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Demetrin 10 mg comprimidos

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém, como substância ativa, 10 mg de prazepam.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 93,730 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Demetrin está indicado no controlo da ansiedade ou de estados de tensão e no alívio a curto prazo dos sintomas de ansiedade. A ansiedade ou a tensão associada ao stress da vida diária não requer, normalmente, tratamento com ansiolíticos.

As benzodiazepinas só estão indicadas quando a doença é grave, incapacitante, ou quando o indivíduo está sujeito a angústia extrema.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deverá ser o mais curto possível. O doente deve ser avaliado regularmente e a necessidade de continuar o tratamento deve ser ponderada, especialmente no caso de o doente estar livre de sintomas. A duração total do tratamento da ansiedade, em geral, não deve ultrapassar 8 a 12 semanas, incluindo a redução gradual da dose.

Em certos casos poderá ser necessário prolongar o tratamento para além do período indicado: se tal acontecer, isto não deve ocorrer sem que tenha lugar uma reavaliação do doente por um especialista.

#### Posologia

A terapêutica deve ser iniciada pela mais baixa dose eficaz e a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

No início do tratamento o doente deve ser vigiado regularmente para, se for necessário, diminuir a dose ou a frequência da administração a fim de prevenir uma sobredosagem por acumulação do fármaco.

Posologia nos Adultos: Demetrin deve ser administrado por via oral em doses divididas. A dose diária inicial recomendada é de 20 mg em doses divididas. A dose diária habitual é de 30 mg. A dose deve ser gradualmente ajustada, dentro do intervalo de 20 mg a 60 mg diários, em função da resposta do doente.

Demetrin também pode ser administrado numa única dose diária ao deitar. A dose noturna inicial recomendada é de 20 mg. A resposta do doente a vários dias de tratamento permitirá ao médico aumentar a dose ou, ocasionalmente, reduzi-la para otimizar o efeito ansiolítico com um mínimo de sonolência diurna. A dose ótima situa-se, habitualmente, entre 20 mg e 40 mg.

Posologia no Idoso: Nos doentes idosos ou debilitados, o tratamento deve ser iniciado por uma dose diária de 10 mg a 15 mg em tomas divididas ou em toma única (10 mg) (ver Precauções na secção 4.4). A redução da dose é aconselhada, sendo geralmente suficiente metade da dose diária média.

Posologia nos Doentes com Disfunção Hepática e/ou Renal: Metade da dose diária média nos adultos é, geralmente, suficiente (ver Precauções na secção 4.4).

#### *População pediátrica*

A necessidade de instituição do tratamento deve ser cuidadosamente ponderada e a duração da terapêutica deve limitar-se ao mínimo possível.

#### Modo de Administração:

Por via oral.

### **4.3 Contraindicações**

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

Demetrin está contraindicado nos casos de:

- Miastenia grave;
- Hipersensibilidade às benzodiazepinas;
- Insuficiência pulmonar aguda;
- Síndrome de apneia no sono;
- Insuficiência hepática grave.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Advertências

Tolerância: Pode ocorrer alguma diminuição de eficácia do efeito hipnótico das benzodiazepinas após o uso repetido ao longo de poucas semanas.

Dependência: O uso de benzodiazepinas pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica destes fármacos. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento: é também maior nos doentes com história de alcoolismo ou de toxicodependência.

Quando se desenvolve dependência, a interrupção brusca pode ser acompanhada de síndrome de privação. Isto pode manifestar-se através de cefaleias, mialgias, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Em situações graves podem ocorrer os seguintes sintomas: sensação de irrealidade, despersonalização, hiperacúsia, torpor e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou convulsões.

Insónia rebound e ansiedade: um síndrome transitório, no qual os sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepinas regressam mas de forma intensificada, podendo ocorrer aquando da descontinuação do medicamento. Este facto pode ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação. Como o risco de síndrome de abstinência/rebound é maior após interrupção brusca do tratamento, recomenda-se que a dosagem seja diminuída gradualmente.

Duração do tratamento: A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver secção 4.2) dependendo da indicação, e não deve exceder as oito a doze semanas incluindo o tempo de diminuição gradual da dose. O prolongamento da terapêutica para além deste período não deverá ocorrer sem que seja feita uma reavaliação da situação.

Pode ser útil informar o doente, ao iniciar o tratamento, que este terá uma duração limitada e explicar exatamente como será feita a diminuição progressiva da dosagem. É também importante que o doente esteja informado da possibilidade de ocorrer o fenómeno de rebound durante a redução progressiva da dose, e assim minimizar a ansiedade associada a este fenómeno.

Quando são utilizadas benzodiazepinas de longa duração de ação, é importante alertar para o facto de poder ocorrer síndrome de abstinência, com uma eventual alteração da terapêutica para benzodiazepinas de ação de curta duração.

Amnésia: As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada. Isto ocorre mais frequentemente várias horas após a ingestão do fármaco. Para reduzir este risco, os doentes devem assegurar a possibilidade de fazer um sono ininterrupto de sete a oito horas (ver também secção 4.8).

Reações Psiquiátricas e Paradoxais: As reações de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais estão associadas ao tratamento com benzodiazepinas. Se ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido.

Estas reações ocorrem mais frequentemente em crianças e idosos.

Grupos de Doentes Especiais: As benzodiazepinas não devem ser administradas a crianças sem uma avaliação cuidadosa da necessidade de instituir a terapêutica e a duração do tratamento deve ser a mínima possível. A dosagem nos idosos deve ser reduzida (ver secção 4.2). Uma dose mais baixa está também recomendada para os doentes com insuficiência respiratória crónica devido ao risco de depressão respiratória. As benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que podem desencadear encefalopatia.

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 (poderão desencadear o suicídio).

As benzodiazepinas devem ser usadas com extrema precaução em doentes com uma história de alcoolismo ou toxicodependência.

Como Demetrin tem efeitos depressores sobre o sistema nervoso central, o doente deve evitar a ingestão simultânea de álcool ou de outros fármacos depressores do SNC durante o tratamento.

Precauções

Nos casos em que a ansiedade é acompanhada por qualquer grau de depressão pode haver tendência para o suicídio e necessidade de medidas de proteção. O doente só deveria ter à sua disposição a quantidade mínima necessária do fármaco.

O tratamento de doentes com insuficiência renal ou hepática deve rodear-se das precauções habituais. Nos estudos de toxicidade crónica efetuados no rato e no cão, observou-se hepatomegalia e colestase.

Nas crianças, nos doentes idosos ou debilitados, a dose inicial deve ser baixa e aumentar gradualmente em função da resposta para evitar ataxia ou sedação excessiva.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

É de evitar a ingestão concomitante de álcool. O efeito sedativo pode estar aumentado quando Demetrin é utilizado em simultâneo com o álcool. Este facto afeta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Com a administração simultânea de Demetrin de outros fármacos com ação sobre o sistema nervoso central, a farmacologia da medicação a administrar deve ser cuidadosamente ponderada. A ação do prazepam pode ser potenciada por certos compostos, designadamente fenotiazidas, narcóticos, barbitúricos, inibidores da monoamina oxidase ou outros agentes antidepressivos.

Pode ocorrer uma intensificação do efeito depressor no caso de uso simultâneo com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, fármacos antidepressivos, analgésicos narcóticos, fármacos antiépiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos.

No caso dos analgésicos narcóticos, pode ocorrer uma intensificação da euforia, provocando um aumento da dependência psíquica.

As substâncias que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente a citocromo P450) podem intensificar a atividade das benzodiazepinas. Este efeito também se aplica às benzodiazepinas que são metabolizadas apenas por conjugação, ainda que em menor grau.

No caso de utilização de Demetrin para tratamento da ansiedade associada a estados somáticos patológicos devem ser especialmente consideradas as possíveis interações medicamentosas com os fármacos concomitantes.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### **Gravidez**

Não se realizaram estudos adequados, bem controlados, em mulheres grávidas. Os dados relativos à teratogenicidade associada à exposição a benzodiazepinas em seres humanos são inconsistentes. Existem evidências de alguns estudos iniciais com benzodiazepinas que mostram que a exposição in útero pode estar associada a malformações congénitas. Estudos posteriores não forneceram evidências claras da associação entre o uso de benzodiazepinas e o desenvolvimento destes efeitos. Nos casos em que foi encontrada uma associação com benzodiazepinas, a exposição ocorreu sobretudo durante o primeiro trimestre.

A administração crónica durante o último trimestre pode estar associada com um atraso no crescimento intrauterino. Se, por razões médicas, Demetrin foi administrado durante a última fase de gravidez ou durante o trabalho de parto em doses elevadas, os efeitos no recém-nascido,

tais como hipotermia, síndrome da criança hipotónica (hipotonia, letargia e dificuldades na sucção) e depressão respiratória moderada, podem ser esperados devido à ação farmacológica do prazepam.

Mais ainda, os recém-nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas de modo crónico durante a última fase de gravidez podem desenvolver dependência física e podem, de algum modo, estar em risco de desenvolver sintomas de privação (tremor, irritabilidade, hipertonicidade, diarreia/vómitos e sucção vigorosa) no período pós-natal.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de prazepam não é recomendada durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

#### Amamentação

Como as benzodiazepinas são excretadas no leite materno, não devem ser administradas a mães a amamentar.

#### Fertilidade

Estudos no rato mostraram diminuição da fertilidade de machos e fêmeas, bem como do acasalamento de fêmeas, em grupos a receber doses elevadas de prazepam (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Sedação, amnésia, dificuldades de concentração e alteração da função muscular podem afetar negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Se a duração do sono for insuficiente, há maior probabilidade de a capacidade de reação estar diminuída (ver secção 4.5).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Sonolência, capacidade de reação diminuída (alerta reduzido), confusão, fadiga, cefaleias, tonturas, fraqueza muscular, ataxia, visão dupla. Estes fenómenos ocorrem predominantemente no início da terapêutica e, em geral, desaparecem com a continuação do tratamento. Outros efeitos adversos, tais como problemas gastrointestinais, alterações da libido ou reações cutâneas, foram referidos ocasionalmente com o uso de benzodiazepinas.

Amnésia: Amnésia anterógrada pode ocorrer com dosagens terapêuticas e o risco aumenta com dosagens mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados (ver secção 4.4).

Depressão: Uma depressão pré-existente pode ser revelada durante a utilização das benzodiazepinas.

Reações Psiquiátricas e Paradoxais: Reações de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos de comportamento sabe-se estarem associadas à utilização das benzodiazepinas e das benzodiazepinas-like. Podem mesmo ser severas com este fármaco. São mais comuns nas crianças e nos idosos.

Dependência: O uso (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 (ver secção 4.4). Pode ocorrer dependência psíquica. O uso abusivo das benzodiazepinas tem sido referido.

Os efeitos secundários seguintes foram notificados durante os ensaios em dupla ocultação controlados com placebo, que utilizaram a típica dose diária total de 30mg em tomas divididas. Nos ensaios controlados da dose única noturna, que utilizaram doses variáveis, demonstrou-se que a incidência destes efeitos indesejáveis está relacionada com a dose. Estes resultados são característicos das benzodiazepinas.

Os seguintes efeitos adversos têm sido observados e notificados durante o tratamento com Demetrin com as seguintes frequências: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Confusão, sonhos vívidos
Doenças do sistema nervoso	Muito Frequentes	Sonolência
	Frequentes	Tonturas, ataxia, cefaleias, tremor, fala indistinta, hiperactividade
	Pouco Frequentes	Síncope
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Xerostomia, doenças gastrointestinais
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Diaforese, erupção cutânea
	Pouco Frequentes	Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores articulares
Doenças renais e urinárias	Pouco Frequentes	Doença urogenital
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, fraqueza
	Desconhecido	Edema dos pés
Exames complementares de diagnóstico	Pouco Frequentes	Diminuição da pressão arterial, parâmetros da função hepática alterados, aumento do peso

#### 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.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Tal como com outras benzodiazepinas, a sobredosagem não coloca a vida em risco, exceto se Demetrin for utilizado em associação com outras substâncias depressoras do SNC (incluindo o álcool).

No tratamento destas situações deve ter-se em conta que múltiplos fármacos podem ter sido ingeridos.

Na sobredosagem com benzodiazepinas por via oral, o vômito deve ser induzido (dentro de uma hora) se o doente estiver consciente, ou ser feita uma lavagem gástrica se o doente estiver inconsciente. Se não houver vantagem em esvaziar o estômago, deve ser dado carvão ativado para reduzir a absorção. Deve ser prestada particular atenção às funções respiratória e cardíaca nos cuidados intensivos.

A sobredosagem com benzodiazepinas manifesta-se em geral por depressão do SNC de grau variado, podendo ir da sonolência ao coma. Em situações ligeiras, 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 flumazenilo pode ser utilizado como antídoto.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: 2.9.1 - Sistema nervoso central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Código ATC: N05BA11

O prazepam é uma 1-4-benzodiazepina com atividade farmacodinâmica qualitativamente similar à dos outros compostos do mesmo grupo, ou seja, atividade relaxante muscular, ansiolítica, sedante, hipnótica, anticonvulsiva, amnésica. Estes efeitos estão relacionados com uma ação agonista específica num recetor central que faz parte do complexo recetores macromoleculares GABA-OMEGA, também denominado BZD1 e BZD2, que interfere na abertura do canal de cloreto.

Nos estudos realizados em sujeitos normais, demonstrou-se que o prazepam tem efeitos depressores sobre o sistema nervoso central. Em administração oral, doses únicas tão elevadas como 60 mg e doses divididas até 100 mg, três vezes ao dia (300 mg, dose diária total), não produziram efeitos tóxicos.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção: O prazepam é completamente metabolizado em norprazepam durante a primeira passagem hepática, com a concentração sérica máxima a ser atingida dentro de 4 a 6 horas. Doses únicas de prazepam administradas por via oral em sujeitos normais produziram níveis séricos máximos médios do seu principal metabolito, o norprazepam, 6 horas após administração, estando ainda presentes quantidades significativas às 48 horas. O prazepam foi lentamente absorvido durante um longo período de tempo. Com regimes de doses múltiplas, os níveis séricos mantiveram-se constantes e a excreção prolongou-se.

Distribuição: O volume de distribuição é da ordem de 1 l/kg. A ligação às proteínas é forte, sendo superior a 97%. A semivida de eliminação plasmática varia entre 30 e 150 horas (65 horas em média). As concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio são atingidas dentro de 10 a 15 dias. A semivida média de norprazepam, determinada em sujeitos que receberam 10 mg de prazepam três vezes ao dia durante uma semana, foi de 63 ( $\pm$  15 DP) horas antes da administração de doses múltiplas e de 70 ( $\pm$  10 DP) horas após administração de doses múltiplas, ou seja, uma diferença não significativa. Não foi possível estabelecer uma relação concentração-efeito no que respeita a esta classe de substâncias devido ao seu intenso

metabolismo e ao desenvolvimento de tolerância farmacológica. As benzodiazepinas penetram na barreira céfalo-sanguínea, bem como na placenta e no leite materno.

**Biotransformação e Eliminação:** O fígado desempenha um papel importante no processo de metabolização das benzodiazepinas, o que explica a desprezável quantidade de prazepam detetada na urina na forma inalterada do fármaco. A hidroxilação do norprazepam dá origem a outro metabolito ativo, o oxazepam. A inativação faz-se por glucuroconjugação, formando substâncias solúveis na água que são eliminadas na urina.

**Grupos de Risco:**

-Idosos: diminuição da depuração total, refletida por concentrações em estado de equilíbrio mais elevadas e uma semivida mais prolongada (daí a importância da administração de doses mais baixas, pelo menos no início da terapêutica);

-Disfunção hepática: semivida mais curta, com depuração plasmática total diminuída.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram riscos de genotoxicidade nem carcinogenicidade. Os estudos de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida não mostraram riscos adicionais aos descritos em outras secções do Resumo das Características do Medicamento.

O prazepam administrado durante a gravidez provocou abortos em coelhos a  $\geq 25$  mg/Kg e morte e malformações fetais em ratos a  $\geq 1000$  mg/Kg. Estas doses são 8 e 162 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima humana baseada na área superficial do corpo.

Num estudo de fertilidade no rato, com tratamento separado de machos e fêmeas, foi observada uma diminuição da fertilidade em ambos os sexos, bem como do acasalamento das fêmeas, para a dose máxima administrada (1000 mg/Kg/dia). Num estudo pré-natal e pós-natal realizado em ratos, a administração de prazepam a  $\geq 25$  mg/Kg aumentou a mortalidade das crias devido a falta de cuidados maternos. Esta dose é cerca de 4 vezes superior à dose máxima humana baseada na área superficial do corpo.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio e sílica coloidal anidra.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/Alumínio.  
Embalagens de 20, 40 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

### **7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

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

N.º de registo: 9521906 - 20 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alumínio  
N.º de registo: 8521906 - 20 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alumínio  
N.º de registo: 4511192 - 40 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alumínio  
N.º de registo: 9521914 - 60 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alumínio  
N.º de registo: 8521914 - 60 comprimidos, 10 mg, blister de PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 12 maio 1981  
Data de revisão: 02 junho 2000  
Data da última renovação: 30 agosto 2004

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

01/2015