RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Denominação do medicamento

Kainever

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido contém 2 mg de estazolam. Excipientes, ver 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos.

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

Insónia por estado ansioso, emotividade, depressão, irritabilidade, tensão psíquica e pré-esgotamento, educação do sono. Nas insónias de origem orgânica, como adjuvante da medicação específica, bem como na medicação pré-anestésica.

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

4.2. Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser o mais curto possível. Em geral, a duração do tratamento varia entre uns dias a duas semanas, com um máximo de quatro semanas, incluindo a fase de redução gradual do medicamento.

Em certas situações o prolongamento do tratamento poderá ser necessário, neste caso não deverá ser feito sem uma reavaliação do estado do doente.

O tratamento deve começar com a dose mínima recomendada. Não deverá ser excedida a dose máxima recomendada.

Adultos
Dose mínima recomendada: 1 comprimido (2 mg de estazolam), ao deitar.
Dose máxima: 2 comprimidos (4 mg de estazolam), ao deitar.

Idosos
Meio (1 mg de estazolam) a 1 comprimido (2 mg de estazolam), ao deitar.

Doentes com disfunção renal e/ou hepática
Não há estudos controlados da administração de Kainever em doentes com disfunção renal e/ou hepática pelo que, nestas condições, a utilização de Kainever deve fazer-se com precaução, devendo a posologia ser adaptada à resposta do doente.

Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com o auxílio de um pouco de líquido, ao deitar.

4.3. Contra-indicações

Miastenia gravis.
Hipersensibilidade às benzodiazepinas.
Insuficiência respiratória grave.
Síndrome de apneia no sono.
Insuficiência hepática grave.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

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 a 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, hiperacusia, torpor e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou convulsões.

Insónia rebound e ansiedade: uma síndrome transitória na 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 da

síndrome de abstinência/rebound é maior após interrupção brusca do tratamento, é recomendado que a dosagem seja diminuída gradualmente.

Duração do tratamento
A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver 4.2. Posologia e modo de administração) dependendo da indicação, mas não deve exceder as 4 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 de que este terá uma duração limitada e explicar exactamente como é que 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.

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 4.8. Efeitos indesejáveis).

Reacções psiquiátricas e paradoxais
As reacções de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais estão associados ao tratamento com benzodiazepinas. Se isto ocorrer, o tratamento deve ser interrompido.

Estas reacções 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, a duração do tratamento deve ser a mínima possível. A dosagem nos idosos deve ser reduzida (ver prescrição). 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.

O Kainever não está recomendado no tratamento de primeira linha da doença psicótica nem deve ser usado isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão (poderá desencadear o suicídio).

O Kainever deve ser usado com extrema precaução em doentes com história de alcoolismo ou toxicodependência.

Recomenda-se ainda prudência na administração a doentes debilitados ou doentes com perturbações orgânicas cerebrais, cardíacas ou renais.

4.5. Interacções medicamentosas e outras

Não é recomendada a ingestão concomitante de álcool. O efeito sedativo do Kainever pode ser aumentado quando este é utilizado em simultâneo com o álcool. Este facto afecta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Associação com depressores do SNC
Pode ocorrer uma intensificação do efeito depressor do Kainever no caso de uso simultâneo com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, fármacos antidepressi-vos, analgésicos narcóticos, fármacos anti-epilépticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos.

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

As substâncias que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem intensificar a actividade das benzodiazepinas.

4.6. Gravidez e aleitamento

Se o Kainever for prescrito a uma mulher em idade fértil, esta deve ser avisada para contactar o seu médico no sentido de descontinuar a terapêutica se tiver a intenção de engravidar ou se suspeitar poder estar grávida. Kainever não deve ser administrado durante os três primeiros meses de gravidez.

Se por razões médicas, o fármaco for administrado durante a última fase da gravidez ou durante o trabalho de parto em doses elevadas, os efeitos no recém-nascido, tais como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, podem ser esperados devido à acção farmacológica do fármaco.

Mais ainda, os recém-nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas de modo crónico durante a última fase da gravidez podem desenvolver dependência física e podem de algum modo estar em risco de desenvolver sintomas de privação no período pós-natal.

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

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sedação, amnésia, dificuldades de concentração e alteração da função muscular podem afectar negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Se a duração do sono for insuficiente há maior probabilidade de a capacidade de reacção estar diminuída (ver também 4.5. Interacções medicamentosas e outras).

4.8. Efeitos indesejáveis

Sonolência durante o dia, confusão emocional, capacidade de reacção 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 como problemas gastrintestinais, alterações da libido ou reacções cutâneas foram referidos ocasionalmente.

Amnésia
Amnésia anterógrada pode ocorrer com dosagens terapêuticas, o risco aumenta nas dosagens mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

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

Reacções psiquiátricas e paradoxais
Reacções de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusões, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos de comportamento sabe-se estarem associados à utilização das benzodiazepinas. Estas reacções podem mesmo ser severas. São mais comuns nas crianças e nos idosos.

A administração de Kainever a doentes com perturbações mentais como esquizofrenia pode originar reacções paradoxais como irritação, excitação e confusão.

Dependência
O uso (mesmo em doses terapêuticas) das benzodiazepinas pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode dar origem à síndrome de abstinência ou ao fenómeno de rebound (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização). Pode ocorrer dependência psíquica. O uso abusivo das benzodiazepinas tem sido referido.

Outros efeitos
Raramente, podem surgir elevação dos valores séricos das transaminases (tgo e tgp) e da ureia, diminuição da contagem de eritrócitos ou leucócitos, sede e

sabor amargo, edema, redução da pressão arterial e, em casos raros, palpitações. Quando administrado como medicação pré-operatória pode ocorrer atraso no despertar da anestesia.

4.9. Sobredosagem

Tal como com outras benzodiazepinas, a sobredosagem com Kainever não coloca a vida em risco, excepto se utilizado em associação com outras substâncias depressoras do SNC (incluindo o álcool). No tratamento destas situações deve-se ter em conta que múltiplos fármacos podem ter sido ingeridos.

Na sobredosagem com as benzodiazepinas por via oral, o vómito deve ser induzido (dentro de uma hora) se o doente estiver consciente ou deve fazer-se uma lavagem gástrica com protecção das vias respiratórias se o doente estiver inconsciente. Se não houver vantagem em esvaziar o estômago, deve ser dado carvão activado para reduzir a absorção. Deve ser dada 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 flumazenil pode ser utilizado como antídoto.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

O princípio activo do Kainever é o estazolam, um hipnótico benzodiazepínico de acção ansiolítica que pertence ao grupo farmacoterapêutico II-8-a) ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e que tem o código ATC: N05CD.

Em pequenas doses o estazolam exerce um efeito hipnótico estável e é útil no tratamento da insónia de causas várias e na pré-medicação para anestesia geral. A indução do sono é atribuída à inibição da função da emoção no sistema límbico e hipótalamo e da função de despertar do tronco cerebral e hipotálamo.

A duração da acção hipnótica do estazolam é de 6 a 8 horas.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de doses únicas orais de 2 a 16 mg, a adultos saudáveis, os picos plasmáticos ocorreram, em média, dentro de 2 horas (0,5 a 6 horas) e foram proporcionais à dose administrada.

Kainever é rapidamente absorvido após administração oral e liga-se cerca de 93% às proteínas plasmáticas. A semi-vida de absorção (t1/2 α) e de eliminação (t1/2 β) é, em média, cerca de 17,1 minutos e de 17 horas, respectivamente. A semi-vida de eliminação do composto parental é independente da dose mas pode variar entre 10 e 24 horas, de acordo com os hábitos tabagísticos e com a idade.

O estazolam é extensamente metabolizado formando-se vários metabolitos inactivos (hidroxilados e de anel triazotado aberto) que são eliminados na urina sob a forma livre ou conjugada. A cinética de eliminação pode ser classificada como intermédia entre as benzodiazepinas de curta e longa duração.

Foi demonstrada quer a passagem fetoplacentária, quer a presença das benzodiazepinas no leite materno.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda
A DL50 per os foi determinada em ratinhos macho, ratos e coelhos e foi, respectivamente, de 740, 3200 e 300 mg/kg de peso corporal.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Durante dois anos, foram efectuados estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos utilizando, respectivamente, 0,8, 3 e 10 e 0,5, 2 e 10 mg/kg/dia de estazolam na dieta. Em nenhum dos estudos se observou qualquer evidência de carcinogenicidade. Verificou-se um aumento dos nódulos hepáticos hiperplásicos nos ratinhos fêmea, nas doses médias e altas, mas o seu significado é desconhecido.

Os testes de mutagenicidade in vitro e in vivo, incluindo o teste de Ames, a reparação do DNA na B. subtilis, a citogenética in vivo no ratinho e no rato e o teste letal dominante no ratinho, não demonstraram qualquer potencial mutagénico do estazolam.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista dos excipientes

Amido de milho, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, lactose e tartrazina (E 102).

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

5 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Kainever é acondicionado em blisters de PVC/alumínio, em embalagens de 14 e 28 comprimidos com ranhura.

6.6. Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. Titular da autorização de introdução no mercado

Laboratório MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, SA
Rua Henrique de Paiva Couceiro, nº 29, Venda Nova
2700-451 Amadora
Portugal

8. Número(s) de autorização de introdução no mercado

Kainever embalagem de 14 comprimidos 4507398
Kainever embalagem de 28 comprimidos 9430736

9. Data da renovação da autorização de introdução no mercado

19 de Setembro de 2000

10. Data da revisão do texto

1 de dezembro de 2020