
MONOGRAFIA DEL PRODUCTO

MELEX, 1 mg mexazolam

Comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MELEX

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mexazolam, 1 mg.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos.

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

MELEX está indicado en el tratamiento de la ansiedad asociada o no a estados psiconeuróticos.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas cuando dichas situaciones son graves, incapacitantes u originan un marcado estado de sufrimiento.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis de MELEX debe ser individualizada según la gravedad de los síntomas y la edad del paciente.

Adultos: en media 1,0 a 3,0 mg al día, preferentemente repartidos en 3 tomas.

Ancianos: no sobrepasar la dosis de 1,5 mg al día.

Niños: MELEX no se destina a uso pediátrico.

El tratamiento de la ansiedad debe ser tan corto como sea posible. El paciente debe ser observado periódicamente, reevaluándose la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si está asintomático. La duración total del tratamiento no debe sobrepasar ocho a doce semanas incluido el período de suspensión. En algunos casos puede ser necesario prolongar el período de tratamiento máximo recomendado. Si fuera el caso, eso no debe ocurrir sin consulta previa al médico. En todos los casos el tratamiento debe empezar con la dosis mínima recomendada .

En caso de olvido de una o más dosis no tomar la dosis si ha pasado más de una hora. No doblar la dosis.

El paciente deberá ser vigilado regularmente al iniciarse el tratamiento con el fin de reducir la dosis o la frecuencia de la administración, si fuera posible, para prevenir una sobredosis debida a acumulación.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Miastenia gravis, hipersensibilidad a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño e insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dependencia- El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia psíquica y física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; el riesgo también es mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo.

Si la dependencia física está establecida, la interrupción brusca del tratamiento puede verse acompañada de síntomas de privación. Esta puede manifestarse por cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves pueden aparecer los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueros en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

Rebote de ansiedad: Al interrumpirse el tratamiento puede observarse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que condujeron al mismo reaparecen de una forma agravada. Puede estar acompañado de otras reacciones que incluyen alteraciones de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Considerando que los riesgos de fenómenos de privación/fenómenos de rebote son mayores tras la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda la reducción

gradual de la dosis.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible dependiendo de la indicación, pero no debe sobrepasar las 8 a 12 semanas en caso de ansiedad, incluyendo el período de suspensión. No se debe prolongar el tratamiento sin reevaluar la situación. Cuando se inicia el tratamiento puede ser útil informar al paciente que éste tendrá una duración limitada, explicándole exactamente como se procederá la disminución progresiva de la dosis. También es importante que el paciente sea informado sobre la posibilidad de aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad si dichos síntomas se presentaran mientras se procede a la retirada del fármaco.

Cuando se utiliza una benzodiazepina de acción prolongada como el mexazolam, no se debe cambiar por una benzodiazepina de acción corta, puesto que esta actitud podría conducir a la aparición de síntomas de privación.

Amnesia: Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con más frecuencia horas después de la ingesta del producto y así, para disminuir el riesgo, los pacientes deben asegurar la posibilidad de tener un período ininterrumpido de sueño de 7-8 horas.

Reacciones paradójicas y psiquiátricas: Cuando se utilizan benzodiazepinas puede observarse inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamientos inapropiados y otros efectos adversos que afectan al comportamiento. Si esto ocurre hay que suspender la medicación. Estas reacciones tienen más probabilidad de aparecer en niños y ancianos. Con mexazolam aparecieron reacciones paradójicas en pacientes esquizofrénicos.

Grupos específicos de pacientes: Los ancianos recibirán una dosis menor (ver posología), también recomendada en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido a riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía, ni en el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas en el tratamiento de la depresión o ansiedad asociada a depresión (pueden precipitar el suicidio en estos pacientes).

Las benzodiazepinas deben ser usadas con extrema precaución en los pacientes con historia de drogadicción o alcoholismo.

MELEX debe ser usado con mucha precaución en los pacientes con alteraciones de las funciones cardíacas, renal o hepática, y en los pacientes con lesión cerebral orgánica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento puesto que el efecto sedante de MELEX en asociación con el mismo puede ser potenciado y afectar la capacidad de conducción y de utilización de máquinas.

Se debe tener precaución cuando se administra junto a depresores del SNC.

Puede aparecer potenciación del efecto depresor central cuando se administra mexazolam simultáneamente con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedativos, fármacos antidepresores, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos puede manifestarse un aumento de la euforia, que produzca un incremento de la dependencia física.

En los animales de experimentación se han observado las siguientes interacciones: *Fármacos que potenciaron el efecto del mexazolam:* clorpromazina, haloperidol, diazepam, ciproheptadina, aminopirina, fenobarbital, etanol, sulfpiride, tricloretiazida y alfa-metildopa. *Fármacos que antagonizaron el efecto del mexazolam:* imipramina, amitriptilina y clorfeniramina. *Fármacos que no han mostrado interacción con el mexazolam:* difenilhidatoína, escopolamina butilbromido, gerfanato, propranolol y pindolol.

4.6. Embarazo y lactancia

Aunque los experimentos animales no sugieran cualquiera efecto nocivo del mexazolam durante el embarazo, no está establecida la inocuidad durante el embarazo en la especie humana.

Las benzodiazepinas pueden causar malformaciones congénitas cuando son administradas durante el primer trimestre del embarazo. Si por razones médicas se administra MELEX al final de la gestación o durante el parto en dosis elevadas, pueden observarse los siguientes efectos en el recién nacido: hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños hijos de madres que tomaron crónicamente benzodiazepinas durante el embarazo pueden haber desarrollado dependencia física, teniendo riesgo de presentar síntomas de

privación durante el período post-natal.

Puesto que el mexazolam puede excretarse por leche materna, por lo que no se recomienda su administración en periodo de lactancia.

Toda mujer en edad fértil debe consultar a su médico si desea o sospecha estar embarazada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, amnesia, alteración de la concentración y función muscular resultantes de la administración de MELEX pueden afectar negativamente a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Si el período de sueño es insuficiente, aumenta la probabilidad de alteración del estado de alerta (ver interacciones)

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios de las benzodiazepinas son, casi siempre, una extensión de sus acciones farmacológicas e incluyen somnolencia diurna, embotamiento afectivo, reducción del estado de atención, confusión, fatiga, cefaleas, sensación de cabeza vacía, debilidad muscular, ataxia o diplopía.

Con el mexazolam se han descrito con una frecuencia inferior al 0,1%: alteraciones de los movimientos linguales, hipotensión, sensación de cabeza vacía, náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor gástrico, dolor abdominal, diarrea, síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo erupciones cutáneas), disminución de la libido, elevación de la fosfatasa alcalina, anemia y leucopenia. Infrecuentemente (0,1 - 5%) se han comunicado somnolencia, vértigo, mareo, cefaleas, ataxia, sequedad de boca, debilidad, elevación del aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y elevación de la gama-glutamiltanspeptidasa.

Los efectos indeseables suelen aparecer en los primeros días de tratamiento y suelen desaparecer con el tratamiento continuado.

Amnesia: Puede ocurrir amnesia anterógrada con la utilización de dosis terapéuticas de benzodiazepinas, aumentando el riesgo a medida que se incrementa la dosis. Los efectos amnésicos pueden estar asociados a comportamientos inapropiados (ver precauciones especiales de utilización).

Depresión: Una depresión preexistente puede evidenciarse durante el uso de benzodiazepinas.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Pueden ocurrir reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos que afectan a la esfera del comportamiento y que pueden ser particularmente graves con las benzodiazepinas. Estas reacciones tienen mayor probabilidad de presentación en niños y ancianos.

Dependencia: El uso de MELEX, incluso a dosis terapéuticas, puede llevar al desarrollo de dependencia física; la interrupción del tratamiento puede desencadenar fenómenos de privación o rebote (ver precauciones). Puede aparecer dependencia psíquica. Se ha comunicado abuso en la utilización de benzodiazepinas.

4.9. Sobredosis

Al igual que con las otras benzodiazepinas, la sobredosis por MELEX no constituye riesgo vital, a menos que esté asociado a otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

En el tratamiento de la sobredosis de un fármaco cualquiera hay que tener presente la posibilidad de ingesta de varios productos.

Tras una sobredosis con MELEX por vía oral, deberá provocarse el vómito (dentro del período de una hora) si el paciente está consciente, o hacer lavado gástrico (aplicación previa de un tubo endotraqueal para prevenir la aspiración del vómito), si el paciente está inconsciente. Si no hay ventajas en el vaciado gástrico, se administrará carbón activado para reducir la absorción de MELEX. Las funciones respiratoria y cardiovascular deberán ser objeto de vigilancia especial en unidad de cuidados intensivos.

Una sobredosis debida a benzodiazepinas manifestase usualmente por depresión del sistema nervioso central, que va desde de la somnolencia al coma. En los casos leves los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letárgica, en casos más graves los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y en casos excepcionales muerte.

El flumazenil (antagonista específico para los receptores de las benzodiazepinas) puede ser útil como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: N05 BA

MELEX es un benzodiazepina. Por lo general las benzodiazepinas actúan como depresores del sistema nervioso central originando todos los niveles de depresión desde sedación ligera a hipnosis y coma, dependiendo de la dosis.

Los lugares y mecanismos de acción no están completamente definidos. Se verificó que las benzodiazepinas influyen en la neurotransmisión mediada por el ácido gama-aminobutírico (GABA), a través de la estimulación de receptores específicos. La unión del diazepam a dichos receptores puede ser modulada bien por el GABA bien por el ion cloro.

Efectos ansiolíticos – se ha demostrado en ratones, ratas, hámster y monos, que el mexazolam provoca una mayor inhibición del comportamiento de conflicto, violencia, agresión y excitación que el diazepam. Los estudios en gatos y conejos sugieren que estos efectos sedativos pueden resultar de la acción del fármaco en el sistema límbico, incluidos la amígdala y el hipotálamo.

Efectos anticonvulsivantes - se ha demostrado en ratones, ratas y monos, que el mexazolam provoca un mayor efecto inhibitor en las convulsiones inducidas por el megrimide y pentetrazol que el diazepam.

Efectos miorelajantes - el mexazolam inhibió la rigidez descerebrada y suprimió la actividad de los neurónios motores gama en gatos.

Influencia sobre la función motora – se ha demostrado en ratones, ratas y perros que la influencia del mexazolam en la función motora (por ejemplo, inhibición de la actividad motora espontánea, efecto miorelajante, efecto inhibitor del reflejo de mantenimiento en pie y el efecto atáxico), es limitada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de mexazolam por vía oral, el fármaco intacto no es detectado en la sangre. Sólo se hallan sus metabolitos activos CND (cloronordazepam) y COX (cloroxazepam). Estimase que en el hígado el mexazolam será hidroxilado y conjugado a través de dos vías metabólicas, una de tipo benzodiazepina (metabolitos activos) y otra de tipo benzofenona (metabolitos inactivos).

El CND es el principal metabolito plasmático del mexazolam. Con una dosis única de mexazolam, la concentración plasmática máxima del CND es alcanzada tras 1 a 2 horas. El volumen aparente de distribución es de 150 L.

El modelo farmacocinético aplicable es de tipo bicompartimental. Tras la administración repetida, la semivida del CND y del COX es larga (130 a 200 h).

La unión a las proteínas es > 90% para el CND y COX.

Menos de un 10% de la dosis de mexazolam administrada por vía oral es eliminada bajo la forma de metabolitos en la orina, siendo la mayor parte del fármaco excretada por la bilis. El COX constituye > 50% del total de los metabolitos excretados, hallándose esencialmente en su forma conjugada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Fueron realizados estudios con mexazolam en varias especies animales incluidos el ratón, la rata, el conejo, el perro y el mono, los cuáles han demostrado un amplio rango de seguridad y una muy reducida capacidad tóxica. De echo la DL₅₀ para la vía oral fue de 4.687 mg/kg en el ratón, 8100 mg/kg y en la rata Wistar-Imamichi y 1400 mg/kg en la rata Fischer.

En los estudios de toxicidad subaguda en ratas (10, 30, 125, 250, 500 y 1500 mg/kg, vía oral, 5 semanas) sólo apareció mortalidad en el grupo que recibió 1500 mg/kg. La hipertrofia de los hepatocitos fue observada con dosis iguales o superiores a 250 mg/kg, pero desapareció tras la suspensión del fármaco. La administración de mexazolam, por vía oral, durante 26 semanas, a ratas que recibieron dosis diarias de 2, 10, 50 o 125 mg/kg mostró que el peso del hígado, riñones y glándulas suprarrenales aumentó en las hembras del grupo que recibió la dosis más elevada. Todavía el examen histológico no reveló alteraciones significativas. No se han observado alteraciones en la cópula o en la fertilidad en las ratas machos (2, 10 o 20 mg/kg durante 9 semanas) ni efectos letales o teratogénicos en los fetos de las ratas hembras (2, 10 o 20 mg/kg, desde el 14º día pre-cópula hasta el 7º día de gestación). La administración de mexazolam durante el período de organogénesis (rata - 2, 10 o 20 mg/kg/día durante 11 días; conejo - 0,04, 0,2, 1 o 5 mg/kg/día durante 13 días) no provocó muerte o efectos teratogénicos en

los embriones y fetos. La administración de mexazolam durante el período perinatal y período de lactancia (ratas - 2, 10 o 10 mg/kg/día durante 4 semanas a partir del 17º día de gestación) no provocó alteraciones en el parto, en la lactancia ni en los recién nacidos (anomalías externas, tiempo de diferenciación post-natal y capacidad de reproducción). El mexazolam no evidenció potencial mutagénico *in vitro*, en el teste de reversión y en el *Rec-assay*. La antigenicidad del mexazolam fue investigada en cobayas y conejos no habiendo evidencia de que actúe con poder antigénico.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa (L y SL), estearato de calcio y laurilsulfato de sodio.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Blíster PVC naranja/Alu - 2 años.

Blíster Alu/Alu - 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envase de cartón conteniendo 3 blisters de PVC naranja/Alu o blíster de Alu/Alu, con 10 comprimidos cada uno, y un prospecto.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

No se aplica.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bial - Portela & Cª, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PF-27662

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/05/2002

Fecha de la última renovación de la autorización: 23/05/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO