

Compaz[®]

diazepam

**Comprimidos
5 mg e 10 mg**

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Compaz[®]
diazepam

Ansiolítico e Miorrelaxante

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 e 10 mg. Caixa contendo 20 blisters com 10 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Comprimido 5 mg

Cada comprimido contém:

diazepam 5 mg

excipiente q.s.p. 1 comp.

(Excipientes: amido de milho, amido pré-gelatinizado, lactose hidratada, corante amarelo crepúsculo nº 6, corante amarelo D&C Laca Nº 10, estearato de magnésio).

Comprimido 10 mg

Cada comprimido contém:

diazepam 10 mg

excipiente q.s.p. 1 comp.

(Excipientes: amido de milho, amido pré-gelatinizado, lactose hidratada, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Compaz[®] está indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas com a síndrome da ansiedade. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da ansiedade ou agitação associada a desordens psiquiátricas.

O **Compaz[®]** é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devida a lesão dos interneurônios espinhais e supra espinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, desabilitantes ou para dores extremas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Síndrome da ansiedade

O uso de diazepam melhora os sintomas de agorafobia e ansiedade. A dose recomendada é de 2 a 10 mg administrada duas a quatro vezes ao dia (Prod Info Valium(R), 1999). A eficácia é mantida mesmo com o tratamento prolongado durante vários anos.^{1,2,3} Em estudo que envolvia 228 pacientes, duplo-cego, com placebo, o tratamento com diazepam na dose de 2 mg, três vezes ao dia, e 4 mg, à noite, foi superior ao placebo no alívio dos sintomas da ansiedade.⁴

Quando comparada ao diazepam, a terapêutica com alprazolam é igualmente eficaz no tratamento de ansiedade dos pacientes ambulatoriais.^{5,6,7,8,9} Entretanto, a incidência de sedação é maior com o alprazolam.^{6,8,10}

O bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam como ansiolítico em pacientes com neurose de ansiedade.^{11,12,13,14} Entretanto, há relatos que sugerem a superioridade do bromazepam.^{14,15} Acredita-se que o bromazepam é mais específico como ansiolítico, quando comparado ao diazepam^{13,16} e, portanto, mais eficaz.

A superioridade de eficácia do diazepam sobre a buspirona no tratamento de ansiedade crônica foi reportada.^{17,18}

Quanto ao lorazepam, alguns estudos indicam que a eficácia de diazepam é superior^{19,20,21,22,23}, enquanto outros relatam a superioridade de lorazepam.^{20,24,25}

Espasmos musculares

A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por reflexo à patologia local, como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose^{26,27} e, também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica.

Delirium tremens – abstinência de álcool

A administração de benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da abstinência, pois reduz a severidade e a incidência de convulsões e delírio.²⁸ Alguns clínicos preferem diazepam, por causa de sua meia-vida longa e a possibilidade de retirada mais branda.^{29,30,31}

O uso de alprazolam foi tão efetivo quanto o diazepam no tratamento da abstinência de álcool.³²

Abstinência de benzodiazepínicos

A administração de diazepam para desintoxicação de pacientes com uso abusivo de outros benzodiazepínicos tem sido eficaz.³³

Referências bibliográficas

1. Laughren TP, Battey YW & Greenblatt DJ: Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients. J Clin Psychiatry 1982; 43:461-462.
2. Hollister LE, Conley FK, Britt RH et al: Long-term use of diazepam. JAMA 1981; 246:1568-1570.
3. Bowden CL & Fisher JG: Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. South Med J 1980; 73:1581-1584.
4. Hesbacher PT, Rickels K, Hutchison J et al: Setting, patient, and doctor effects on drug response in neurotic patients. II. Differential improvement. Psychopharmacologia 1970; 18:209-226.
5. Davison K, Farquharson RG, Khan MC et al: A double blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo in the treatment of anxious out-patients. Psychopharmacology 1983; 80:308-310.
6. Rickels D, Case WG, Downing RW et al: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250:767-771.
7. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
8. Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1980; 41:245-248.
9. Fabre LF & McLendon DM: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious outpatients. Curr Ther Res 1979; 25:519-526.
10. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
11. Carlier L et al.: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
12. De Geyter J, Dumont E & Steiner P: Clinical assay of a new tranquilizer, Lexotan, in the treatment of neurotic troubles. Sem Hop Ther 1975; 51:247-252.
13. Lapiere YD et al.: Curr Ther Res 1978; 23:475.
14. Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
15. Fontaine R, Annable L, Chouinard G et al.: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:80-87.
16. Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with valium(R). Praxis 1976; 65:693-698.
17. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ et al.: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 1985; 5:290-296.
18. Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:148-152.
19. Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. Br J Psychiatry 1971; 119:599-600.
20. Singh AN & Saxena B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. Curr Ther Res 1974; 16:149-162.
21. Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. Praxis 1974; 63:494.
22. Lawrence JM, Edwards JE, Briggs GS et al: A controlled clinical trial of a new antianxiety agent lorazepam (Ativan(R)). Med J Aust 1974; 2:660-661.
23. Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. Curr Ther Res 1976; 19:292-306.
24. Eaves D, Kane K & Swinson RP: A double-blind, controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. Curr Med Res Opin 1973; 1:265-268.

25. Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. *Curr Med Res Opin* 1973; 1:269-271.
26. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Curr Ther Res* 1980; 27:64-74.
27. Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981; 304:96-99.
28. Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997; 278:144-151.
29. Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 1996; 16:49-58.
30. Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann Pharmacother* 1994; 28:67-71.
31. Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. *Am J Med* 1986; 8:901-904.
32. Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. *J Clin Psychiatry* 1981; 42:169-174.
33. Harrison M, Busto U, Naranjo CA et al: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:527-533.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos que possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos.

Sabe-se atualmente que tais ações são devidas ao reforço da ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o mais importante inibidor da neurotransmissão no cérebro.

Farmacocinética

Absorção

Diazepam é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 - 90 minutos.

Distribuição

Diazepam e seus metabólitos possuem alta ligação às proteínas plasmáticas (diazepam 98%). Eles atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e são também encontrados no leite materno em concentrações que equivalem a, aproximadamente, um décimo da concentração sérica materna (vide item "Gestação e lactação"). O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,8 – 1,0 L/kg. A meia-vida de distribuição é de até três horas.

Metabolismo

Diazepam é principalmente metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o nordiazepam (Ndesmetildiazepam), temazepam (hidroxidiazepam) e oxazepam.

O metabolismo oxidativo de diazepam é mediado pelas isoenzimas CYP3A e CYP2C19. Oxazepam e temazepam são posteriormente conjugados ao ácido glicurônico.

Eliminação

O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a três horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de até 48 horas).

A meia-vida de eliminação terminal do metabólito ativo nordiazepam é de, aproximadamente, 100 horas, dependendo da idade e da função hepática. Diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 70%), predominantemente sob a forma conjugada. O *clearance* de diazepam é de 20 - 30 mL/min.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

A meia-vida de eliminação pode ser prolongada nos idosos e nos pacientes com comprometimento hepático, devendo-se lembrar de que a concentração plasmática pode, em consequência, demorar para atingir o estado de equilíbrio dinâmico ("steady-state"). Na insuficiência renal, a meia-vida do diazepam não é alterada.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras.

Aumento na incidência de tumores hepatocelulares ocorreu em camundongos machos. Não houve aumento significativo na incidência de tumores em camundongos fêmeas, ratos, *hamsters* ou outros roedores.

Mutagenicidade

Um número de estudos proporcionou uma fraca evidência de um potencial mutagênico, em altas concentrações, que estão, entretanto, acima das doses terapêuticas em seres humanos.

Prejuízo da fertilidade

Estudos reprodutivos em ratos mostraram diminuições no número de gestações e no número de sobreviventes da prole, seguindo administração de doses orais de 100 mg/kg/dia, antes e durante o cruzamento e por toda a gestação e lactação.

Teratogenicidade

Diazepam foi considerado teratogênico em camundongos em níveis de dose de 45 - 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, assim como em *hamsters*, em 280 mg/kg. No entanto, essa droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (vide item “Gestação e lactação”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Compaz[®] não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto, glaucoma de ângulo agudo, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave, síndrome da apneia do sono ou miastenia *gravis*. Benzodiazepínicos não são recomendados para tratamento primário de doença psicótica. Eles não devem ser usados como monoterapia na depressão ou ansiedade associada com depressão, pela possibilidade de ocorrer suicídio nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool/depressores SNC

O uso concomitante de **Compaz**[®] com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de **Compaz**[®], incluindo possivelmente sedação grave, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevante (vide item “Interações medicamentosas”).

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

Compaz[®] deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

Compaz[®] deve ser evitado em pacientes com dependência de depressores do SNC, incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória crônica, por causa do risco de depressão respiratória.

Devem ser usadas pequenas doses em pacientes idosos e debilitados.

Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento da função renal ou hepática.

Para efeitos na capacidade de dirigir vide item “Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas”.

Para advertências sobre dependência, abstinência e ansiedade de rebote, vide item “Abuso e dependência”.

Reações psiquiátricas e “paradoxais”: reações psiquiátricas como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso acontece, deve-se descontinuar o uso da droga. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Amnésia: deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada, que pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância: pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido de **Compaz**[®], por período prolongado.

Compaz[®]: pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (a deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar esta medicação e deverão falar com o médico, pois **Compaz**[®] possui lactose em sua composição.

Este medicamento contém LACTOSE.

Pacientes pediátricos

Os benzodiazepínicos não devem ser administrados em crianças sem confirmação cuidadosa da indicação. A duração do tratamento deve ser a menor possível. Uma vez que a segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 6 meses não foram estabelecidas, **Compaz**[®] deverá ser utilizado neste grupo etário com extrema cautela e somente quando outras alternativas terapêuticas não estiverem disponíveis.

Pacientes sob uso de **Compaz**[®] devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas que requeiram grande atenção como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos. Devem ser igualmente alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória, deve se ter em mente que sedativos como **Compaz**[®] podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, **Compaz**[®] só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Abuso e dependência

Dependência: o uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica (vide item “Reações adversas”). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também nos pacientes predispostos, com história de abuso de drogas ou álcool. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência: quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Podem ocorrer cefaleia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico, alucinações ou convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada, e um esquema de retirada gradual deve ser adotado.

Ansiedade de rebote: uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com **Compaz**[®] recorre com maior intensidade. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade e inquietude. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Até o momento, não há informações de que **Compaz**[®] (diazepam) possa causar *doping*.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foi estabelecida segurança para uso de diazepam durante a gravidez. O diazepam e seus metabólitos atravessam a barreira placentária. Um aumento do risco de malformação congênita associada aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido sugerido. Uma revisão dos efeitos adversos relatados espontaneamente não mostrou maior incidência que os esperados na população não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista outra alternativa mais segura. Antes de se administrar **Compaz**[®] durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, os possíveis riscos para o feto (assim como com qualquer outra droga) devem ser pesados contra o benefício terapêutico esperado para a mãe.

Administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode levar à hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica. São recomendados cuidados especiais quando o **Compaz**[®] for administrado durante o trabalho de parto, pois uma única dose alta pode produzir irregularidades na frequência cardíaca fetal e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no neonato. Antes da decisão de administrar **Compaz**[®] durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre - como deveria ocorrer sempre com outras drogas - os possíveis riscos para o feto devem ser comparados com os benefícios terapêuticos esperados para a mãe. Deve-se lembrar de que o sistema

enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Como **Compaz**[®] passa para o leite materno, não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas fármaco-fármaco (FFI)

O metabolismo oxidativo de diazepam, levando à formação de N-desmetildiazepam, de 3 hidroxidiazepam (temazepam) e de oxazepam, é mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A do citocromo P450. Como demonstrado por estudo *in vitro*, a reação de hidroxilação é realizada principalmente pela isoforma CYP3A, enquanto a N-desmetilação é mediada por ambas, CYP3A e CYP2C19. Resultados de estudos *in vivo*, em voluntários humanos, confirmaram as observações *in vitro*.

Em consequência, substratos, que são moduladores do CYP3A e/ou do CYP2C19, podem potencialmente alterar a farmacocinética do diazepam. Drogas como cimetidina, cetoconazol, fluvoxamina, fluoxetina e omeprazol, que são inibidoras do CYP3A ou do CYP2C19, podem aumentar e prolongar a sedação.

Existem relatos de que a eliminação metabólica de fenitoína é afetada pelo diazepam.

Tem sido descrito que a administração concomitante de cimetidina (mas não ranitidina) retarda o *clearance* do diazepam. Todavia, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados.

O uso simultâneo com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa.

Cisaprida pode levar ao aumento temporário de efeito sedativo dos benzodiazepínicos administrados via oral por causa da absorção mais rápida.

Para advertências de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool, vide item “Superdose”.

Interações farmacodinâmicas fármaco-fármaco (FFI)

Efeitos aumentados sobre a sedação, respiração e hemodinâmica podem ocorrer quando **Compaz**[®] é coadministrado com outros medicamentos de ação central, como antipsicóticos/neurolépticos, tranquilizantes/ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos narcóticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos ou álcool. O álcool deve ser evitado em pacientes que recebem **Compaz**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Compaz[®] deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Protegido da luz e umidade.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **Compaz**[®] possuem formato circular, com sulco, com logotipo, medindo 7,00 mm de diâmetro. Os comprimidos de 5 mg são de cor amarela e os de 10 mg são de cor branca.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose padrão: para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose apropriada eficaz para a condição particular.

Doses orais usuais para adultos: dose inicial: 5 -10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5 - 20 mg/dia. Cada dose oral para adultos não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Duração do tratamento: a duração do tratamento deve ser a menor possível (vide item “Abuso e dependência”). O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder dois a três meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que o mesmo terá duração limitada e explicar como a dose será progressivamente reduzida. Além disso, é importante que o paciente seja alertado sobre a possibilidade do fenômeno de rebote, para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram durante a retirada. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando a posologia é alta. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais

Pacientes idosos

Pacientes idosos devem receber doses menores. Esses pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdose causada pelo acúmulo.

Pacientes com distúrbios da função hepática

Pacientes com distúrbios hepáticos podem apresentar meia-vida de eliminação mais prolongada e, por isso, devem receber doses menores.

Compaz[®] deve ser administrado por via oral.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Esses efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Distúrbios psiquiátricos: reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento anormal e outros efeitos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso ocorre, deve-se descontinuar o uso da droga. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Confusão, pobreza emocional, alerta diminuído, depressão, libido aumentada ou diminuída. O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes que recebem tratamento prolongado e/ou com doses elevadas e, particularmente, em pacientes predispostos com antecedentes pessoais de alcoolismo ou abuso de drogas. Uma vez que a dependência física aos benzodiazepínicos se desenvolve, a descontinuação do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de abstinência ou fenômeno de rebote (vide item “Abuso e dependência”).

Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos (vide item “Abuso e dependência”).

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Distúrbios gastrintestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, constipação e outros distúrbios gastrintestinais.

Distúrbios oculares: diplopia, visão turva.

Distúrbios vasculares: hipotensão, depressão circulatória.

Exames: frequência cardíaca irregular, transaminases aumentadas muito raramente, aumento da fosfatase alcalina sanguínea.

Distúrbios renais e urinários: incontinência, retenção urinária.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações cutâneas.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Distúrbios hepatobiliares: muito raramente icterícia.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Superdose de **Compaz**[®] raramente cursa com risco de vida se o medicamento tiver sido ingerido isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma.

O coma, se ocorrer, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais graves em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorização dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídas conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

A absorção adicional deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica; entretanto, esse procedimento não deve ser considerado uma medida de rotina.

Caso a depressão do sistema nervoso central seja severa, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil (Lanexate[®]), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil (Lanexate[®]) para mais informações sobre o uso correto desse medicamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0008

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/05/2014”.



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
21/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Valium (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/05/2014.	VP e VPS	Comprimidos 5 mg 10 mg.

Compaz[®]

diazepam

Solução injetável 5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Compaz[®]
diazepam

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

diazepam.....5 mg

Veículos: álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis. Contém: ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s.p. pH).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O diazepam injetável é indicado para sedação basal antes de procedimentos terapêuticos ou intervenções tais como: cardioversão, cateterismo cardíaco, endoscopia, exames radiológicos, pequenas cirurgias, redução de fraturas, biópsias, curativos em queimados, etc., com o objetivo de aliviar a tensão, ansiedade ou o estresse agudo e para diminuir a lembrança de tais procedimentos. É igualmente útil no pré-operatório de pacientes ansiosos e tensos.

Na psiquiatria, o diazepam é usado no tratamento de estados de excitação associados à ansiedade aguda e pânico, assim como na agitação motora e no *delirium tremens*.

O diazepam também é indicado para o tratamento agudo do *status epilepticus* e outros estados convulsivos (por exemplo, convulsões sofridas por pacientes com tétano). Caso o diazepam seja considerado para o tratamento da eclampsia, é necessário avaliar os possíveis riscos para o feto e os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

O diazepam é útil como adjuvante no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumatismos localizados (ferimento, inflamação). Pode igualmente ser usado no tratamento da espasticidade devido a lesão dos neurônios intermediários espinhais e supraespinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome da pessoa rígida (síndrome de *Stiff-Person*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ansiedade

Os benzodiazepínicos, em comparação com outros ansiolíticos, parecem atuar mais nos sintomas somáticos da ansiedade. Parece haver pouca diferença entre os benzodiazepínicos em relação à eficácia como ansiolíticos. Entretanto, fatores farmacocinéticos podem ser importantes para a escolha do benzodiazepínico. Os benzodiazepínicos de meia-vida longa (p.ex.: diazepam ou clonazepam) são associados a menores sintomas interdoses e menor intensidade de síndrome de abstinência, enquanto os que não sofrem metabolização hepática e não apresentam metabólitos ativos (p.ex.: lorazepam) seriam mais indicados para pacientes com diminuição da função hepática.

Avaliando o efeito da gepirona em comparação com o diazepam e o placebo, embora a gepirona tenha apresentado um efeito ansiolítico em relação ao placebo, esse efeito foi menos robusto e consistente que o diazepam, aparecendo após seis semanas de tratamento, enquanto o efeito do diazepam pôde ser observado após uma semana. Além disso, o grupo tratado com gepirona apresentou uma taxa de abandono mais alta que os demais grupos após oito semanas de tratamento (gepirona 58%, diazepam 34% e placebo 42%). Entretanto, a retirada abrupta da medicação acarretou aumento da ansiedade apenas no grupo diazepam. 1

Espasmos musculares

A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por espasmo reflexo a patologia local como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose e também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica. 2

A atividade miotonolítica de um novo relaxante muscular, DS 103-182, foi comparada com a atividade do diazepam em um estudo duplo-cego randomizado em 30 pacientes acometidos com espasmos musculares causados por distúrbios nos

segmentos lombar e cervical da espinha. 15 pacientes receberam 5 mg de DS 103-182 e 15 pacientes receberam diazepam no regime de 3 doses por dia. Os dois medicamentos foram bem tolerados e eficazes na redução dos espasmos musculares. 3

Crises convulsivas e epiléticas

O diazepam é a droga de escolha para o tratamento inicial de uma crise epilética. Essa droga é eficaz no controle das crises em cerca de 75-90% dos casos. A via intramuscular nestes casos não deve ser utilizada, por apresentar absorção lenta, atingindo níveis séricos apenas após 60-90 minutos, sendo portanto ineficiente no controle das crises.⁴

As drogas mais eficientes na fase aguda do estado de mal epilético são os benzodiazepínicos.

O diazepam é usado em *bolus* e sem diluição, inicialmente na dose de 10 mg em adultos (não ultrapassar 40 mg) e 0,2 a 0,3 mg/kg em crianças, não excedendo a velocidade de infusão de 2 a 5 mg/min em adultos e 1 mg/kg/min em crianças. Os principais efeitos colaterais são depressão da consciência e depressão respiratória. O controle do estado de mal epilético pode ser obtido entre 1 e 10 minutos após a administração do diazepam. 5

Sedação

Os benzodiazepínicos são grupo de fármacos mais confiável na busca de amnésia anterógrada, apresenta alto índice terapêutico e propriedades ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes e certo grau de relaxamento muscular que o tornaram a classe de sedativos mais utilizados em terapia intensiva.

Dentre os agentes mais utilizados, o diazepam é a melhor escolha para períodos mais longos sob sedação, pois em tais casos a produção de metabólitos ativos não representa problemas. A dose preconizada é de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹, e a administração por via parenteral é dolorosa, especialmente devido ao emprego de propilenoglicol como solvente.⁶

Referências Bibliográficas

1. ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli and ZORZETTO FILHO, Dirceu. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2001, vol.23, n.4, pp. 233-242. ISSN 1516-4446. doi: 10.1590/S1516-44462001000400011.
2. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Curr Ther Res* 1980; 27:64-74.
3. HENNIES, O. L. A new skeletal muscle relaxant (DS 103-282) compared to diazepam in the treatment of muscle spasm of local origin. *The Journal of International Medical Research.* 1981, pp. 62 – 68.
4. CASELLA, E.B.; MÂNGIA, C.M.F. Abordagem da crise convulsiva aguda e estado de mal epilético em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75(Supl 2):s197-s206
5. GARZON, Eliana. Estado de mal epilético. *J epilepsy clin. neurophysiol.* [online]. 2008, vol. 14, suppl. 2, pp. 7-11. ISSN 1676-2649.
6. BENSEÑOR, F. E. M.; CICARELLI, D. D. Sedation and analgesia in intensive care. *Rev. Bras. Anesthesiol.* Vol. 53. Nº 5. Campinas. Sept./Oct. 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O modo de ação dos benzodiazepínicos não está totalmente elucidado. É um hipno-sedativo da classe dos benzodiazepínicos que aumenta a ligação de ácido gama-aminobutírico (GABA), potente depressor do SNC, a receptores específicos, situados principalmente em sistema límbico e formações reticulares neocortical e mesencefálica, produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, miorelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Os benzodiazepínicos podem produzir todos os níveis de depressão do sistema nervoso central, de sedação moderada a hipnose e coma.

Farmacocinética

Absorção

O diazepam é rápida e completamente absorvido após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 a 90 minutos. Por via intramuscular, a absorção é igualmente completa embora nem sempre mais rápida que por administração oral.

Distribuição

O diazepam e seus metabólitos possuem uma alta ligação às proteínas plasmáticas (diazepam: 98%); eles atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e são também encontrados no leite materno em concentrações de aproximadamente um décimo da concentração sérica materna.

Metabolismo

O diazepam é metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o nordiazepam, hidroxidiazepam e o oxazepam.

Eliminação

A curva concentração plasmática/tempo do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de 20-50 horas). A meia-

vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do metabólito ativo nordiazepam é de aproximadamente 100 horas, dependendo da idade e da função hepática. O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 70%), sob a forma livre ou predominantemente conjugada.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

A eliminação pode ser prolongada no recém-nascido, nos idosos e nos pacientes com comprometimento renal ou hepático, devendo-se lembrar que a concentração plasmática pode, consequentemente, demorar para atingir o estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O diazepam não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer um dos excipientes que compõe este medicamento, e a pacientes dependentes de outras drogas, inclusive álcool, exceto neste último caso, quando utilizado para o tratamento dos sintomas agudos de abstinência.

Evitar o uso em pacientes que apresentem glaucoma de ângulo.

Deve ser evitado por pacientes com insuficiência respiratória grave e síndrome da apneia do sono. O diazepam deve ser utilizado com precaução por pacientes portadores de *miastenia gravis* devido ao relaxamento muscular preexistente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória deve-se ter em mente que sedativos como o diazepam podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, o diazepam só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam injetável, em especial por via EV, a idosos, pacientes com doenças muito graves e aqueles com reserva pulmonar limitada, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia e/ou parada cardíaca. O uso concomitante de barbituratos, álcool ou outros agentes depressores do sistema nervoso central, aumenta a depressão com consequente risco aumentado da ocorrência de apneia. Pacientes idosos ou debilitados devem usar doses menores.

Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento das funções renal e hepática. O diazepam está também associado a um fenômeno de dependência física e psíquica que aumenta com a dose e a duração do tratamento. Este fenômeno pode resultar numa intensificação da insônia e da ansiedade no caso de haver uma parada brusca da medicação.

O diazepam não deve ser usado isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão porque pode desencadear o suicídio.

Dependência

Pode ocorrer dependência quando da terapia com benzodiazepínicos. O risco é mais evidente em pacientes sob uso prolongado com altas dosagens e particularmente em pacientes predispostos, com história de alcoolismo, abuso de drogas, forte personalidade ou outros distúrbios psiquiátricos graves. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência

O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Nos casos menos graves, os sintomas da abstinência podem restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia e dificuldade de concentração. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, tais como sudorese, espasmos muscular e abdominal, alterações na percepção e, mais raramente delírio e convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, é necessário um acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada e deve ser adotado um esquema de retirada gradual do medicamento.

Gravidez e amamentação

O diazepam e seus metabólitos atravessam a barreira placentária e atingem o leite materno. A administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode originar hipotensão, diminuição da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. Sintomas de abstinência em recém-nascidos têm sido ocasionalmente relatados com o uso de benzodiazepínicos. Cuidados especiais devem ser observados quando o diazepam é utilizado durante o trabalho de parto, quando altas doses podem provocar irregularidades no trabalho cardíaco do feto e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia no neonato. Antes da decisão de administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre – como deveria ocorrer sempre com outras drogas – os possíveis riscos para o feto devem ser comparados com os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pediatria

Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está totalmente desenvolvido no recém-nascido (especialmente em prematuros). O álcool benzílico, presente na fórmula do produto, pode provocar lesões irreversíveis no recém-nascido, principalmente em prematuros. Por isso, para estes pacientes, o diazepam injetável só pode ser usado caso não estejam disponíveis alternativas terapêuticas.

Idosos

A eliminação pode ser prolongada nos idosos, e consequentemente, a concentração plasmática pode demorar a atingir o estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*).

Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam injetável a idosos, em especial por via EV, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia e/ou parada cardíaca.

Interferências na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tem sido descrito que a administração concomitante de cimetidina (mas não ranitidina) retarda o *clearance* do diazepam. Existem igualmente estudos mostrando que a disponibilidade metabólica da fenitoína é afetada pelo diazepam. Por outro lado, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados. Se o diazepam é usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central, tais como: neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos e anestésicos, os efeitos destes medicamentos podem potencializar ou serem potencializados pelo diazepam. O uso simultâneo com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa.

Interferências em exames laboratoriais

Pode ocorrer elevação das transaminases e da fosfatase alcalina.

Outras interações

Este medicamento não deve ser consumido concomitantemente com bebidas alcoólicas, pois pode aumentar os efeitos indesejáveis do medicamento e do álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Protegido da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original

Aspecto físico: solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem de doses mais elevadas.

As doses parenterais recomendadas para adultos e adolescentes variam de 2 a 20 mg IM ou EV, dependendo do peso corporal, indicação e gravidade dos sintomas. Em algumas indicações (tétano, por exemplo) podem ser necessárias doses mais elevadas.

A administração intravenosa de diazepam deve ser lenta (0,5 a 1 mL/minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apneia; instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Instruções posológicas especiais

Anestesiologia

- Pré-medicação: 10 a 20 mg IM (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg), uma hora antes da indução anestésica;
- Indução anestésica: 0,2 a 0,5 mg/kg EV;
- Sedação basal antes de procedimentos terapêuticos, diagnósticos ou intervenções: 10 a 30 mg IV (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg);

O melhor método para adaptar a posologia às necessidades de cada paciente consiste em se administrar uma dose inicial de 5 mg (1 mL), ou 0,1 mg/kg, e doses subsequentes de 2,5 mg a cada 30 segundos (ou 0,05 mg/kg) até que haja oclusão palpebral.

Ginecologia e obstetrícia

Eclampsia: durante a crise convulsiva: 10 a 20 mg EV; doses adicionais segundo as necessidades, por via IV ou gota/gota (até 100 mg/24 horas).

Tétano: 0,1 a 0,3 mg/kg IV a intervalos de 1 a 4 horas ou gota/gota (3 a 4 mg/kg/24 horas); simultaneamente a mesma dose pode ser administrada por sonda nasogástrica.

Estado de mal epilético: 0,15 a 0,25 mg/kg IV (eventualmente gota/gota). Repetir, se necessário, após 10 a 15 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg/24 horas.

Estados de excitação, ansiedade aguda, agitação motora, *delirium tremens*: dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg IV. Repetir a intervalos de 8 horas até o desaparecimento dos sintomas agudos; a seguir, prosseguir o tratamento por via oral.

Atenção: administrar a solução injetável de diazepam separadamente, pois ela é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).

Perfusão: o diazepam permanece estável em solução de glicose a 5% ou 10% ou em solução isotônica de cloreto de sódio, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de solução (mínimo 250 mL), utilizando a mistura após o preparo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): confusão mental, amnésia anterógrada, depressão, diplopia, disartria, cefaleia, hipotensão, variações nos batimentos do pulso, depressão circulatória, parada cardíaca, incontinência urinária, aumento ou diminuição da libido, náusea, secura da boca ou hipersalivação, *rash* cutâneo, fala enrolada, tremor, retenção urinária, tonteira e distúrbios de acomodação visual.

Reação muito rara (< 1/10.000): elevação das transaminases e da fosfatase alcalina assim como icterícia. Têm sido descritas reações paradoxais tais como: excitação aguda, ansiedade, distúrbios do sono e alucinações.

Quando estes últimos ocorrem, o tratamento com diazepam deve ser interrompido.

Particularmente após administração intravenosa rápida, podem ocorrer: trombose venosa, flebite, irritação local, edema ou, menos frequentemente, alterações vasculares.

Veias de pequeno calibre não devem ser escolhidas para a administração, devendo-se evitar principalmente a administração intra-arterial e o extravasamento do medicamento.

A administração intramuscular pode ocasionar dor local, acompanhada, em alguns casos, de eritema na região da aplicação; é relativamente comum hipersensibilidade dolorosa.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem manifestam-se por extrema intensificação dos efeitos do produto como sedação, relaxamento muscular, sono profundo ou excitação paradoxal. Na maioria dos casos é necessária apenas observação dos sinais vitais ou reversão pelo antagonista flumazenil.

Intoxicações graves podem levar ao coma, arreflexia, depressão cardiorrespiratória e apneia exigindo tratamento apropriado (ventilação, suporte cardiovascular). Nos casos de intoxicações graves por quaisquer benzodiazepínicos (com coma ou sedação grave) recomenda-se o uso do antagonista específico, o flumazenil, na dose inicial de 0,3 mg EV, com incrementos de 0,3 mg a intervalos de 60 segundos, até reversão do coma. No caso dos benzodiazepínicos de meia-vida longa pode haver recidiva da sedação, portanto, recomenda-se o uso de flumazenil por infusão intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/hora, gota a gota, em glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%, juntamente com os demais processos de reanimação, desde que o flumazenil não reverta a depressão respiratória.

Nas intoxicações mistas, o flumazenil também pode ser usado para diagnóstico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA**

USO RESTRITO A HOSPITAIS

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0008

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.**

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/10/2014”.



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
21/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Diazepam (União Química), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 03/10/2014.	VP e VPS	Solução injetável 5 mg/mL