



LFM-DIAZEPAM

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA – LFM

COMPRIMIDOS SIMPLES
10mg



LFM-DIAZEPAM 10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LFM-DIAZEPAM 10mg

DCB: DIAZEPAM

APRESENTAÇÃO

Forma Farmacêutica: Comprimidos simples de 10mg. Cada caixa contém 500 comprimidos.

“USO ORAL.”

“USO ADULTO”

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido simples contém 10mg de Diazepam.

Excipientes: celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio e talco R2BL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O LFM-Diazepam 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.

Também 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 envolvendo 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 ansiedade⁴.

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 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 do diazepam é superior^{19,20,21,22,23} enquanto outros relatam a superioridade do lorazepam^{20,24,25}.

Espasmos musculares:

A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por espasmo 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. Lapierre 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 & Saxenia 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

O Diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos e possui propriedades ansiolíticas, sedativas, miorelaxantes, 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.

Farmacocinéticas

• **Absorção:** O Diazepam é rápido e completamente absorvido após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30-90 minutos.

• **Distribuição:** O 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 3 horas.

Metabolismo: O diazepam é 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 3 horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de até 48 horas). A meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) 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%), 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 no recém-nascido, nos idosos e nos pacientes com comprometimento hepático, devendo-se lembrar 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.

Um 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**

O 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. Por outro lado, esta 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

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

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

O Diazepam deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O Diazepam 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 Diazepam, por período prolongado.

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, o diazepam deverá ser utilizado neste grupo etário com extrema cautela e somente quando outras alternativas terapêuticas não estiverem disponíveis.

Pacientes sob uso de diazepam 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 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.

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 diazepam 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 o 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 alternativa mais segura. Antes de se administrar o Diazepam 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 diazepam 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 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.

Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Como o Diazepam 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 do diazepam, levando à formação de N-desmetildiazepam, de 3 hidroxidiazepam (tenazepam) e do 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. Por outro lado, 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 devido à absorção mais rápida.

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

Caso o Diazepam seja usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central, como os antipsicóticos/neurolépticos, tranquilizantes/ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos narcóticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos, deve-se lembrar que seus efeitos podem potencializar ou serem potencializados.

Interações farmacodinâmicas fármaco-fármaco (FFI)

Efeitos aumentados sobre a sedação, respiração e hemodinâmica podem ocorrer quando diazepam 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 recebendo Diazepam (vide item *Advertências*).

Ver item *Superdose* para advertências para outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Alimentos

Não foram relatadas interferências importantes relacionadas ao uso de Diazepam junto com alimentos.

A ingestão concomitante de álcool não é recomendada devido ao aumento do seu efeito sedativo.

Interferência em exames de laboratório

Devido os relatos de neutropenia e icterícia, é aconselhável a realização periódica da contagem sanguínea e testes de função hepática durante a terapia de longo prazo com diazepam. Pode ser observada elevação das transaminases e da fosfatase alcalina. Alterações menores nos padrões de comportamento de EEG, normalmente os de atividade rápida de baixa voltagem, foram observados nos pacientes durante e após a terapia com diazepam, e não são de significância conhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em lugar seco e protegido da luz e umidade; em temperatura ambiente, entre 15° a 30°C.

“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 do medicamento: comprimido circular simples, plano, sulcado, gravado e de coloração 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

Manuseio e aplicação:

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido (não alcoólico).

Via de administração: somente deve ser administrado por via oral.

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

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: 5-10mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5-20 mg/dia. Cada dose oral 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 2-3 meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além deste limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que 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

Idosos: Pacientes idosos devem receber doses menores. Estes pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdosagem devido ao acúmulo.

Crianças: 0,1-0,3 mg/kg por dia. Benzodiazepínicos não devem ser dados a crianças sem confirmação cuidadosa da indicação. A duração do tratamento deve ser a menor possível.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Estes 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 isto ocorre, deve-se descontinuar o uso da droga. Estes 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 recebendo tratamento prolongado e/ou com doses elevadas, 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 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 e entre em contato com o setor de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico da Marinha pelo telefone (21) 3860-2859.”

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Ocasionalmente ocorrem coma, hipotensão e depressão respiratória; mas são clinicamente tratáveis e reversíveis se apenas o Diazepam tiver sido ingerido. Se ocorrer coma, 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 sérios 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.

Uma absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 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, esta não deve ser considerada como uma medida de rotina.

Caso a depressão do Sistema Nervoso Central seja severa, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil, (Lanexaten), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui uma meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil é contra-indicado na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil para maiores informações sobre o uso correto deste medicamento.

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

DIZERES LEGAIS:

LFM – DIAZEPAM 10mg - Registro no Ministério da Saúde - MS: 1.2625.0043

Farmacêutico Responsável: Jacques Magalhães Sato - CRF-RJ N° 6513

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - www.lfm.mar.mil.br

Avenida Dom Hélder Câmara, N° 315 – Benfica – Rio de Janeiro - RJ.

CNPJ 00394.502/0071-57

“Indústria Brasileira”

SAC: (0XX21) 3860-2859

sac@lfm.mar.mil.br

"USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDIA - O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA".

"SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA."

"VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO."

"Esta bula foi aprovada pela ANVISA em dd/mm/2015."



"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		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
Xx/xx/2015	Não disponível (gerado no momento do peticionamento)	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão do Valium (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/05/2014	VP e VPS	Comprimidos simples de 10 mg.