

LORAZEFAST

(lorazepam)

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

1 mg

2 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lorazefast®
lorazepam

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg ou 2 mg em embalagens com 5, 10, 20 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 1 mg contém:

lorazepam 1 mg

excipientes* q.s.p 1 comprimido

*corante óxido de ferro vermelho, amido, estearato de magnésio, essência de laranja, sacarina sódica, lactose, celulose, microcristalina, sorbitol e crospovidona

Cada comprimido de 2 mg contém:

lorazepam 2 mg

excipientes* q.s.p 1 comprimido

*corante óxido de ferro amarelo, amido, estearato de magnésio, essência de laranja, sacarina sódica, lactose, celulose, microcristalina, sorbitol e crospovidona

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lorazefast® é indicado para:

- Controle dos distúrbios de ansiedade ou para alívio, a curto prazo, dos sintomas da ansiedade ou da ansiedade associada com sintomas depressivos.
- Tratamento do componente ansiedade em estados psicóticos e depressão intensa, quando estiver indicada terapia adjuvante.
- Como medicação pré-operatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Através de resultados de estudos clínicos, pode-se avaliar a eficácia da utilização de lorazepam.

Em um estudo com 5 pacientes que apresentavam insônia, administrou-se placebo nos dias 1 a 4, seguido de lorazepam 4mg nos dias 5 a 11 e, por fim, placebo nos dias 12 a 18. Foram avaliados o tempo médio de latência para iniciar o sono (min.), tempo acordado após o sono ter iniciado (min.), tempo total acordado durante o dia (min.), número de despertares durante o sono e porcentagem de tempo de sono durante o dia. Esses parâmetros apresentaram os seguintes resultados, conforme tabela abaixo:

Dias	Tempo médio de Latência para iniciar o sono (min.)	Tempo acordado após o sono ter iniciado (min.)	Tempo total Acordado durante o dia (min.)	Número de Despertares durante o sono	Porcentagem de tempo de sono durante o dia
2 a 4	34,6	41,3	75,9	19,9	84,2
5 a 11	17,9	20,6	38,5	16,6	92,0
12 a 18	41,6	42,4	84,0	23,0	82,5

Em outro estudo, no qual 62 pacientes receberam tratamento (32 pacientes com lorazepam em dose média de 3,1mg/dia e 30, com placebo), percebeu-se que o humor ansioso, obtido através de critérios da escala de Hamilton, apresentava, no período de pré-tratamento para, respectivamente, lorazepam e placebo, um escore médio de 3,5 e 3,3. Nas 2ª pós-tratamento, esses escores foram, respectivamente, para lorazepam e placebo, de 2,47 e 2,97; na 4ª semana pós-tratamento, no entanto, os escores foram, respectivamente, de 2,0 x 2,96. Com os resultados acima, vê-se, então, que, em comparação ao placebo, o lorazepam tem uma superioridade de ação no tratamento da ansiedade.

Referências Bibliográficas:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CBM: compêndio de bulas de medicamentos / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – volume 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O lorazepam é um benzodiazepíniço que interage com o complexo receptor de benzodiazepínicos-ácido gama-aminobutírico (GABA) e aumenta a afinidade pelo GABA.

Farmacodinâmica: Entre as consequências farmacodinâmicas das ações agonistas dos benzodiazepínicos estão efeitos ansiolíticos, sedação e redução da atividade convulsiva. A intensidade da ação está diretamente relacionada ao grau de ocupação do receptor benzodiazepíniço.

Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção: a biodisponibilidade absoluta após administração oral a indivíduos saudáveis é maior que 90%. A concentração plasmática máxima ocorre aproximadamente 2 horas após a administração oral a indivíduos saudáveis.

Distribuição: o volume de distribuição é de aproximadamente 1,3 l/kg. O lorazepam não-ligado atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica por difusão passiva. A taxa de ligação do lorazepam a proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 92% na concentração de 160 ng/ml.

Metabolismo: lorazepam é rapidamente conjugado no grupo 3-hidróxi em glicuronídeo de lorazepam, um metabólito inativo.

Eliminação: a meia-vida de eliminação do lorazepam não-conjugado no plasma humano é de aproximadamente 12-16 horas. Após dose única oral de 2 mg de lorazepam marcado com [14C] a 8 indivíduos saudáveis, cerca de 88% da dose administrada foi recuperada na urina e 7% nas fezes. Aproximadamente 74% do glicuronídeo de lorazepam foi recuperado na urina.

Idosos: os pacientes idosos geralmente respondem a doses mais baixas de benzodiazepínicos do que os pacientes mais jovens.

Insuficiência renal: estudos de farmacocinética de dose única em pacientes com insuficiência renal variando de comprometimento leve a falência total não relataram alterações significantes de absorção, depuração ou excreção de lorazepam. A hemodiálise não teve efeito significante sobre a farmacocinética do lorazepam inalterado, mas removeu significantemente o glicuronídeo inativo do plasma.

Insuficiência hepática: não há relatos de alteração na depuração do lorazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (devida, por exemplo, a hepatite ou cirrose alcoólica).

Relação concentração-efeito: os níveis plasmáticos de lorazepam são proporcionais à dose administrada. Não há evidências de acúmulo de lorazepam após a administração oral por até 6 meses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lorazefast® contraindicado a pacientes com alergia aos benzodiazepínicos ou qualquer outro componente da fórmula.

Lorazefast® também é contra indicado a pacientes com glaucoma de ângulo estreito agudo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam, pode provocar depressão respiratória potencialmente fatal.

O uso de benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam, pode causar dependência física e psicológica.

O lorazepam deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento da função respiratória (p. ex., Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome da Apneia do Sono).

Uma depressão preexistente pode aparecer ou piorar durante o uso de benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam. Esses medicamentos podem evidenciar tendências suicidas em pacientes deprimidos e, portanto, não devem ser usados sem tratamento antidepressivo adequado.

Pacientes idosos ou debilitados podem ser mais suscetíveis aos efeitos do lorazepam; portanto, esses pacientes devem ser monitorizados frequentemente e a dose do medicamento deve ser cuidadosamente ajustada de acordo com a resposta do paciente. Para pacientes idosos e debilitados, a dose inicial deve ser reduzida em aproximadamente 50% e a posologia deve ser ajustada conforme a necessidade e a tolerabilidade do paciente.

Reações paradoxais foram relatadas eventualmente durante o uso de benzodiazepínicos. É mais provável que essas reações ocorram em idosos. Se ocorrerem, o uso do medicamento deve ser descontinuado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: Como ocorre com todos os benzodiazepínicos, o uso do lorazepam pode piorar a encefalopatia hepática; portanto, o lorazepam deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou encefalopatia.

Efeitos sobre as atividades que requerem concentração: Como ocorre com todos os pacientes tratados com medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central, os pacientes devem ser orientados a não operar máquinas perigosas nem dirigir veículos até saberem se ficam sonolentos ou tontos com o lorazepam.

Lorazefast® está classificado na categoria de risco D: o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém AÇÚCAR.

Este medicamento contém LACTOSE: pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (deficiência Lapp de lactose ou má absorção de glicose-galactose), não devem tomar **Lorazefast®**, pois ele possui lactose em sua formulação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Vários estudos sugeriram aumento do risco de malformações congênitas associadas ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. Em humanos, amostras de sangue do cordão umbilical indicam que os benzodiazepínicos e seus metabólitos glicuronídeos atravessam a placenta. Há relatos de que lactentes de mães que tomaram benzodiazepínicos por várias semanas ou mais, antes do parto apresentaram sintomas de abstinência durante o período pós-natal. Foram relatados sintomas como

hipoatividade, hipotonia, hipotermia, depressão respiratória, apneia, problemas de alimentação e comprometimento da resposta metabólica a estresse por frio em neonatos de mães tratadas com benzodiazepínicos no final da gravidez ou no parto.

Lactação: o lorazepam foi detectado no leite materno; portanto, não deve ser administrado a mulheres lactantes, a menos que o benefício esperado para a mãe supere o risco potencial ao lactente. Observou-se sedação e incapacidade de sucção em neonatos de mães lactantes tratadas com benzodiazepínicos. Os lactentes devem ser observados quanto a efeitos farmacológicos (incluindo sedação e irritabilidade).

Abuso e Dependência: o uso de benzodiazepínicos pode causar dependência física e psicológica. O risco de dependência aumenta com doses mais altas e com o uso por períodos mais prolongados e aumenta ainda mais em pacientes com história de alcoolismo ou abuso de drogas/medicamentos ou em pacientes com transtornos de personalidade significantes. O potencial de dependência é reduzido quando o lorazepam é utilizado na dose adequada em tratamento a curto prazo.

Podem ocorrer sintomas de abstinência (p. ex., insônia de rebote) após a interrupção de doses recomendadas já após tratamentos de apenas 1 semana. Deve-se evitar a descontinuação repentina de lorazepam seguindo-se um esquema de descontinuação gradativa da dose após tratamento prolongado.

A interrupção repentina do tratamento pode ser acompanhada por sintomas de abstinência. Entre os sintomas relatados após a descontinuação de benzodiazepínicos estão cefaléia, ansiedade, tensão, depressão, insônia, agitação, confusão, irritabilidade, sudorese, fenômeno de rebote, disforia, tontura, desrealização, despersonalização, hiperacusia, adormecimento/formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico/alterações perceptivas, movimentos involuntários, náusea, vômitos, diarréia, perda de apetite, alucinações/delírio, convulsões/crisis convulsivas, tremores, cólicas abdominais, mialgia, agitação, palpitações, taquicardia, ataques de pânico, vertigem, hiperreflexia, perda da memória a curto prazo e hipertermia. Convulsões/crisis convulsivas podem ser mais comuns em pacientes com distúrbios convulsivos preexistentes ou que estejam tomando outros medicamentos que reduzam o limiar convulsivo, como os antidepressivos.

Há evidências de desenvolvimento de tolerância a benzodiazepínicos em termos de efeitos sedativos.

O lorazepam pode apresentar potencial de abuso, sobretudo em pacientes com história de uso abusivo de medicamentos e/ou álcool.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento - Medicamento

Os benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam, causam efeitos depressores aditivos do Sistema Nervoso Central quando administrados concomitantemente a outros depressores do Sistema Nervoso Central como barbitúricos, antipsicóticos, sedativos/hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, anti-histamínicos sedativos, anticonvulsivantes e anestésicos.

O uso concomitante de clozapina e lorazepam pode provocar sedação intensa, salivação excessiva e ataxia.

A administração concomitante de lorazepam com valproato pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas e redução da depuração do lorazepam. Quando o lorazepam for administrado concomitantemente ao valproato, a dose de lorazepam deve ser reduzida em aproximadamente 50%.

A administração concomitante de lorazepam com probenecida pode resultar em efeito prolongado ou início de ação mais rápido do lorazepam devido ao aumento da meia-vida e a diminuição da depuração total. Quando o lorazepam for administrado concomitantemente à probenecida, a dose de lorazepam deve ser reduzida em aproximadamente 50%.

A administração de teofilina ou aminofilina pode reduzir os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam.

Interações Medicamento - Substância Química

O lorazepam, causa efeitos depressores aditivos do Sistema Nervoso Central quando administrados concomitantemente com álcool.

Interações Medicamento - Exame Laboratorial.

Em um estudo clínico, 2 pacientes em 5 que estavam usando lorazepam associado com pirimetamina (medicamento utilizado no tratamento da malária) apresentaram testes de funções hepáticas anormais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O prazo de validade do produto é de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa no 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 e características organolépticas:

Lorazefast® comprimidos de 1 mg: Comprimidos na cor rosa, circular.

Lorazefast® comprimidos de 2 mg: Comprimidos circular na cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lorazefast® comprimidos deve ser administrado por via oral. Os comprimidos também podem ser colocados e mantidos sob a língua até completa dissolução.

Para se obter melhores resultados, a dose, a frequência de administração e a duração do tratamento devem ser individualizadas de acordo com a resposta do paciente. O risco de sintomas de retirada e fenômeno rebote são maiores após a descontinuação repentina; portanto, o medicamento deve ser retirado gradualmente.

A dose média diária para tratamento da ansiedade é 2 a 3 mg, administrada em doses divididas. Entretanto pode-se chegar a limites compreendidos entre 1 e 10 mg ao dia. Para insônia devida à ansiedade ou distúrbio situacional transitório, uma única dose diária de 1 a 2 mg pode ser administrada, geralmente ao deitar.

Para pacientes idosos ou debilitados, recomenda-se uma dose inicial de 1 ou 2 mg/dia (em doses divididas), que será ajustada segundo as necessidades e a tolerância do paciente.

Como medicação pré-operatória, recomenda-se uma dose de 2 a 4 mg na noite anterior à cirurgia e/ou uma a duas horas antes do procedimento cirúrgico.

O período de tratamento não deve ser prolongado sem uma reavaliação da necessidade da manutenção do tratamento.

A dose de lorazepam deve ser aumentada gradativamente para tentar evitar a ocorrência de efeitos adversos. A dose noturna deve ser aumentada antes das doses diurnas.

De modo geral, os benzodiazepínicos devem ser prescritos apenas por períodos curtos de tempo (p. ex., 2-4 semanas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (>1/10): sedação, fadiga, sonolência, disartria.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): ataxia, confusão, depressão, desmascaramento de depressão, tontura, fraqueza muscular, astenia.

Reações incomuns (> 1/1.000 e <1/100): alteração da libido, impotência, orgasmo diminuído, cognição prejudicada, náusea.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000): distúrbios comportamentais, distúrbios visuais (incluindo diplopia e visão turva), dificuldade de concentração, cefaléia, irritabilidade, nervosismo, ideação suicida, tremores, vertigem, alterações visuais, toxicodependência, sintomas extrapiramidais, falso senso de bem-estar, comprometimento da memória, apreensão, distúrbios do sono/insônia, reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, espasmos musculares, Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético, taquiarritmia, hipotensão e queda da pressão arterial, dor abdominal com cólicas, constipação, diarréia, irritação gastrintestinal, náuseas, vômitos, doenças do fígado, polidipsia, disúria, sialorréia, retenção urinária, xerostomia, discrasias sanguíneas incluindo agranulocitose, trombocitopenia, anemia, leucopenia, desordem neutropênica, pancitopenia, depressão respiratória, apneia ou piora da apneia do sono (o grau da depressão respiratória com benzodiazepínicos é dose-dependente; a depressão mais grave ocorre em doses elevadas), aumento de secreções brônquicas, reações alérgicas cutâneas, prurido, rash, icterícia.

Frequência Indeterminada:

No sistema nervoso: convulsões/crises convulsivas; amnésia, desinibição, euforia, coma.

Reações paradoxais, incluindo ansiedade, agitação, excitação, hostilidade, agressão, raiva, excitação sexual, alucinações.

Gerais: Reações de hipersensibilidade, hiponatremia, hipotermia.

Sistema digestivo: aumento da bilirrubina, aumento das transaminases hepáticas, aumento da fosfatase alcalina.

Pele: alopecia.

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

Na experiência pós-comercialização, ocorreu superdosagem com lorazepam predominantemente em administração concomitante a álcool e/ou outros medicamentos.

Sintomas: os sintomas podem variar em termos de gravidade e incluem sonolência, confusão mental, letargia, disartria, ataxia, reações paradoxais, depressão do Sistema Nervoso Central, hipotonía, hipotensão, depressão respiratória, depressão cardiovascular, coma e óbito.

Tratamento: recomenda-se medidas gerais de suporte e sintomático; devem-se monitorizar os sinais vitais. Se houver risco de aspiração, não se recomenda a indução de vômitos.

Pode haver indicação de lavagem gástrica se esse procedimento for realizado logo após a ingestão ou em pacientes sintomáticos. A administração de carvão ativado também pode limitar a absorção do fármaco. A remoção de lorazepam por diálise é muito pequena, já a do glicuronídeo de lorazepam, o metabólito inativo, é bastante elevada. Em pacientes hospitalizados pode-se usar o flumazenil, um antagonista dos benzodiazepínicos, como adjuvante, e não como substituto à conduta indicada na superdosagem com benzodiazepínicos. O médico deve estar atento ao risco de convulsões associado ao tratamento com flumazenil, particularmente em casos de uso prolongado de benzodiazepínicos e de superdosagem com antidepressivo cíclico.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS – 1.3569.0603

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho – CRF-SP 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASIL EIRA

Fabricado por: EMS S/A
São Bernardo do Campo /SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

SAC 0800-191222
www.ems.com.br



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
27/06/2014	N/A	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos de 1 mg ou 2 mg em embalagens com 5, 10, 20 e 30 comprimidos

