

lorazepam

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
comprimido
2 mg

lorazepam

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 2 mg: embalagens com 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de contém:

lorazepam 2 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido

(celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, corante laca amarelo crepúsculo , corante laca amarelo quinolina)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O lorazepam 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. A ansiedade ou tensão associadas ao estresse da vida cotidiana não requer, usualmente, tratamento com um ansiolítico. O médico deve, periodicamente, reavaliar a utilização da droga, considerando cada paciente individualmente.
- Tratamento do componente ansiedade em estados psicóticos e depressão intensa, quando estiver indicada terapia adjuvante.
- Como medicação pré-operatória, tomada na noite anterior e/ou uma a duas horas antes do procedimento cirúrgico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de quatro semanas¹, duplo cego, com 68 pacientes ambulatoriais, lorazepam, administrado em uma posologia média diária de 3,1 mg, dividida em 2 doses/dia, foi claramente superior ao placebo no tratamento de ansiedade neurótica e os seus sintomas relacionados. O grupo tratado com lorazepam demonstrou melhora significativamente maior do que o grupo tratado com placebo (tanto clinicamente quanto estatisticamente), como evidenciado pelas mudanças na Escala Global (avaliada pelo médico), bem como pelas mudanças em quase todas as categorias da Escala de Ansiedade de Hamilton (avaliada pelo médico) e na Auto-avaliação dos 35 itens da Escala de Lipman-Rickels (avaliada pelo paciente).

Referências bibliográficas

1 – Pinosky GD. “Clinical assessment of the safety and efficacy of lorazepam, a new benzodiazepine derivative, in the treatment of anxiety ” . J. Clin Psychiatry 1978; 39(10-2): 24-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Lorazepam, um agente ansiolítico, é um 1,4-benzodiazepínico, com o nome químico 7-cloro-5-(*o*-clorofenil)-1,3-diidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Lorazepam é um pó cristalino branco ou quase branco, praticamente inodoro. Praticamente insolúvel em água; muito pouco solúvel em álcool; pouco solúvel em clorofórmio, muito pouco ou pouco solúvel em diclorometano.

Mecanismo de ação

Lorazepam é um benzodiazepínico 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 epiléptica.

A intensidade da ação está diretamente relacionada ao grau de ocupação do receptor benzodiazepínico.

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

O 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 significativo sobre a farmacocinética do lorazepam inalterado, mas removeu significativamente o glicuronídeo inativo do plasma.

Insuficiência hepática

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

Para pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser ajustada cuidadosamente de acordo com a resposta do paciente. Doses menores podem ser suficientes para estes casos.

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

Hipersensibilidade a benzodiazepínicos ou a qualquer componente da fórmula deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por menores de 12 anos.

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.

Reações anafiláticas/anafilactoides graves foram relatadas com o uso de benzodiazepínicos. Casos de angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe, foram relatados em pacientes após a utilização das primeiras ou subsequentes doses de benzodiazepínicos. Alguns pacientes que utilizam benzodiazepínicos apresentaram sintomas adicionais tais como dispneia, ou náuseas e vômitos.

Em alguns pacientes foi necessária terapia médica de emergência.

Se o angioedema envolver a garganta, glote ou laringe pode provocar obstrução das vias aéreas podendo ser fatal. Pacientes que desenvolveram angioedema após o tratamento com benzodiazepínicos não deverão ser submetidos a um novo tratamento com esse tipo de medicamento.

Precauções

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].

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, nestes casos, não devem ser usados sem tratamento antidepressivo adequado.

Pacientes idosos ou debilitados podem ser mais susceptíveis 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.

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.

Gravidez

Categoria C: lorazepam não deve ser usado durante a 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.

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

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).

Alteração na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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 apresentaram tonturas com o lorazepam.

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

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 em curto prazo. De modo geral, os benzodiazepínicos devem ser prescritos apenas por períodos curtos de tempo (p. ex., 2-4 semanas). Não se recomenda o uso contínuo prolongado de lorazepam. 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 cefaleia, 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, diarreia, perda de apetite, alucinações/delírio, convulsões/crises convulsivas, tremores, cólicas abdominais, mialgia, agitação, palpitações, taquicardia, ataques de pânico, vertigem, hiperreflexia, perda da memória em curto prazo e hipertermia. Convulsões/crises 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

Os benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam, causam efeitos depressores aditivos do Sistema Nervoso Central quando administrados concomitantemente a outros depressores do Sistema Nervoso Central como álcool, 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, salivagem 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 com exames laboratoriais

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

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 18 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.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de comprimido circular, amarelo, plano, sextavado, sulcado em uma face e gravado “M” na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de lorazepam devem ser administrados por via oral.

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

Quando necessário, 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 devido 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 de lorazepam 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.

Pacientes idosos e debilitados: 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.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: a posologia para pacientes com insuficiência hepática grave pode ser ajustada cuidadosamente de acordo com a resposta do paciente. Doses mais baixas podem ser suficientes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal: não há recomendação específica de posologia para pacientes com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O lorazepam pode causar as seguintes reações adversas

A frequência esperada das reações adversas é apresentada de acordo com as categorias de frequência:

Muito comum:	$\geq 10\%$
Comum:	$\geq 1\% \text{ e } < 10\%$
Incomum:	$\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$
Rara:	$\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$
Muito rara:	$< 0,01\%$

Reações muito comuns: sedação, fadiga e sonolência.

Reações comuns: fraqueza muscular, astenia, ataxia, confusão, depressão, desmascaramento de depressão, tontura.

Reações incomuns: náusea, alteração da libido, impotência, orgasmo diminuído.

Frequência indeterminada: reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, hiponatremia, hipotermia, hipotensão, queda da pressão arterial, constipação, aumento da bilirrubina, icterícia, aumento das transaminases hepáticas, aumento da fosfatase alcalina, trombocitopenia, agranulocitose, pancitopenia, reações alérgicas cutâneas, alopecia.

Depressão respiratória, apneia, piora da apneia do sono (o grau da depressão respiratória com benzodiazepínicos é dose-dependente; a depressão mais grave ocorre em doses elevadas). Piora de doença pulmonar obstrutiva.

Os efeitos dos benzodiazepínicos sobre o Sistema Nervoso Central são dose-dependentes, com depressão mais grave do Sistema Nervoso Central em doses elevadas. Sintomas extrapiramidais, tremores, vertigem, distúrbios visuais (incluindo diplopia e visão turva), disartria/fala arrastada, cefaleia, convulsões/crises convulsivas; amnésia, desinibição, euforia, coma; tentativa/ideação suicida, atenção/concentração prejudicadas, desordem no equilíbrio. Reações paradoxais, incluindo ansiedade, agitação, excitação, hostilidade, agressão, raiva, distúrbios do sono/insônia, excitação sexual, alucinações.

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, hipotonia, 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 benzodiazepínico. 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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS – 1.0181.0458

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

IB120413b



Medley.
UMA EMPRESA SANOFI



Medley.

Anexo B
Histórico de Alteração da 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 da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/07/2013	0557579/13-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0278543/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	Inclusão inicial	VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
14/08/2013	0671022/13-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Correção da descrição da “Restrição de Uso”	VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
07/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÕES	VPS	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20