

lorazepam

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

comprimido

2 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

lorazepam

"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES:

lorazepam 2 mg em embalagens contendo 20 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de lorazepam 2mg contém 2mg de lorazepam.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio e corante óxido de ferro amarelo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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 gamaaminobutírico (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

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 (devida, 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 de Lorazepam.

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/anafilatóides 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 subseqüentes doses de benzodiazepínicos. Alguns pacientes que utilizam benzodiazepínicos apresentaram sintomas adicionais tais como dispnéia, 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 Apnéia 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, apnéia, 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.

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).

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 apresentam tonturas com o lorazepam.

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.

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 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, diarreia, perda de apetite, alucinações/delírio, convulsões/crises convulsivas, tremores, cólicas abdominais, mialgia, agitação, palpitações, taquicardia, ataques de pânico, vertigem, hiperreflexia, perda da memória a 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.

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

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, antihistamínicos 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 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

Manter o medicamento à temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 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.

Os comprimidos lorazepam 2 mg são amarelos, circulares, biconvexos e monosssectados

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lorazepam comprimidos deve ser administrado 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 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 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 A MEDICAMENTOS

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/anafilactóides, 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, apnéia, piora da apnéia 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, cefaléia, 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 <http://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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0583.0360

Farm. Resp.: Dra. Maria Geisa P. de Lima e Silva - CRF- SP nº 8.082

Registrado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Rod. Jornalista F.A. Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

SAC: 0800 – 191914

www.germedpharma.com.br

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0583219/13-5	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/13	18/07/13	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
NA	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/14	14/01/14	Exclusão da concentração 1mg