bromazepam

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

comprimidos

3 mg e 6 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bromazepam
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 3 mg. Embalagens com 20 e 30 comprimidos.
Comprimidos de 6 mg. Embalagens com 20 e 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de bromazepam 3 mg contém:
bromazepam.....3 mg
Excipientes: vermelho allura 129 laca de alumínio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

Cada comprimido de bromazepam 6 mg contém:
bromazepam.....6 mg
Excipientes: óxido de ferro amarelo, azul brilhante 133 laca de alumínio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Bromazepam é indicado para ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas à síndrome de ansiedade. É indicado também para o uso adjuvante no tratamento de ansiedade e agitação associadas a transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor e esquizofrenia.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo a extremo desconforto e é grave ou incapacitante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O tratamento com bromazepam na dose de 6 a 30 mg diária mostrou-se eficaz no tratamento de ansiedade e síndrome de ansiedade/neurose.[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] Por causa de sua meia-vida longa, bromazepam pode ser utilizado em dose única diária.[9]
Bromazepam tem sido indicado no tratamento de neurose ansiosa em pacientes que não respondem ao diazepam ou clordiazepóxido.[5]
Bromazepam é eficaz na redução de sintomas cardiovasculares e gastrintestinais psicossomáticos.[10, 11]
Bromazepam mostrou-se benéfico no tratamento de fobia e sintomas obsessivos.[12] No tratamento de ansiedade generalizada, o tratamento que utiliza 3 mg de bromazepam, duas vezes ao dia, foi similar ao tratamento que utiliza alprazolam 0,5 mg, duas vezes ao dia.[8] Do mesmo modo, o tratamento para ansiedade que utiliza bromazepam foi similar ao tratamento que utiliza buspirona .[13]
Diversos estudos mostraram que bromazepam é tão eficaz quanto diazepam no tratamento de neuroses de ansiedade[1, 2, 4 ,14] e também no tratamento de ansiedade pré-operatória.[15] Bromazepam é tão eficaz quanto lorazepam no tratamento de ansiedade generalizada e resulta em menos efeitos adversos, o que favorece a adesão ao tratamento.[16]

Referências bibliográficas:

1. Anon: bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
2. Lapierre YD, Oyewumi LK, Ghadirian A et al: A placebo-controlled study of bromazepam and diazepam in anxiety neurosis. Curr Ther Res 1978; 23:475-484.
3. Modestin J & Hodel J: Lorazepam (Temesta) versus bromazepam (Lexotanil). Controlled crossover study. Munchen Med Wochenschr 1976; 118:1335-1336.
4. 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.
5. Kerry RJ, McDermott CM & Orme JE: bromazepam, medazepam, chlordiazepoxide in treatment of neurotic anxiety. Br J Psychiatry 1974; 124:485-486.
6. Rickels K, Pereira-Ogan JA, Chung HR et al: bromazepam and phenobarbital in anxiety: a controlled study. Curr Therap Res 1973; 15:679-690.
7. McLeod WR, Mowbray RM & Davies B: Trials of RO 5-3350 and diazepam for anxiety symptoms. Clin Pharmacol Ther 1970; 11:856-861.
8. Bertolino A, Mastucci E, Porro V et al: Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a controlled clinical trial. J Int Med Res 1989; 17:455-460.
9. Montandon A & Halpern A: Treatment of functional disorders of patients of a medical outpatient department with bromazepam in a single daily dose. Ther Umsch 1977; 34:701-707.
10. Matteoli E, Lampagnani E, Zaini G et al: The therapy of functional cardiovascular disturbances with a new benzodiazepine derivative. Minerva Med 1974; 65:2481-2484.
11. Bianchi A, DeMarino V & Baiano G: Experimental studies in guinea pigs of the behavioral and electrocardiographic effects of bromazepam. Clinical research on its use in the treatment of some psychosomatic syndromes. Clin Ter 1975; 73(5):441-

459.
12. Grattarola FR & Morgando E: Clinical investigations with a new benzodiazepine derivative, bromazepam (RO 5-3350) in the treatment of phobic-obsessive symptoms. Minerva Med 1973; 64:2107-2111.
13. Sacchetti E, Zerbini O, Banfi F et al: Overlap of buspirone with lorazepam, diazepam and bromazepam in patients with generalized anxiety disorder: findings from a controlled, multicentre, double-blind study. Hum Psychopharmacol 1994; 9:409-422.
14. Carlier L et al: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
15. Chalmers P & Horton JN: Oral bromazepam in premedication. A comparison with diazepam. Anesthesia 1984; 39:370-372.
16. Fontaine R, Chouinard G & Annable L: Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. Am J Psychiatry 1984; 141:848.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

– **Farmacodinâmica**

Mecanismo de ação

As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado nos canais pós-sinápticos transmembrana de íon cloreto.

Doses baixas de bromazepam reduzem seletivamente a tensão e a ansiedade. Em doses elevadas, aparecem as propriedades sedativas e relaxantes musculares. A ação de bromazepam começa cerca de 20 minutos depois da sua administração.

– **Farmacocinética**

Absorção

Bromazepam é rapidamente absorvido e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas duas horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de bromazepam é de 60. Alimentos podem reduzir a biodisponibilidade de bromazepam, entretanto, sua relevância clínica não foi estabelecida. Durante a administração de doses múltiplas de bromazepam, a extensão da absorção permanece constante; as concentrações previstas no estado de equilíbrio são observadas e confirmam a cinética linear para o fármaco. As concentrações previstas no estado de equilíbrio são observadas e confirmam a cinética linear para o fármaco. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em cerca de 5-9 dias. Após doses orais múltiplas de 3 mg administradas três vezes por dia, a concentração máxima medida de bromazepam no estado de equilíbrio foi de 120 mg/ml, o que é de 3 a 4 vezes superior ao observado após uma dose única de 3 mg.

Distribuição

Após absorção, bromazepam é rapidamente distribuído no corpo. Em média, 70% de bromazepam é ligado às proteínas plasmáticas por interação hidrofóbica e os ligantes são albumina e ácido α1-glicoproteína. Seu volume de distribuição é cerca de 50 litros.

Metabolismo e eliminação

Bromazepam é extensivamente metabolizado no fígado. Nenhum metabólito com uma meia-vida mais longa que a do fármaco de origem é formado. Do ponto de vista quantitativo, predominam dois metabólitos: 3-hidroxi-bromazepam (menos ativo que bromazepam) e 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina (inativo). Bromazepam é metabolizado, pelo menos em parte, através de citocromo P450 (CYP450). No entanto, as isoenzimas CYP específicas envolvidas não foram identificadas. Ainda assim, observações que um forte inibidor de CYP3A4 (itraconazol) e um inibidor moderado de CYP2C9 (fluconazol) não resultaram em nenhum efeito sobre a farmacocinética de bromazepam sugerem que estas isoenzimas não estão envolvidas de uma forma mais extensa no metabolismo deste fármaco. A pronunciada interação com a fluvoxamina (vide item “6. Interações Medicamentosas”) indica a coparticipação da CYP1A2.

Bromazepam apresenta meia-vida de eliminação de, aproximadamente, 20 horas e a depuração plasmática (clearance) é cerca de 40mL/min. O metabolismo é a via principal de eliminação do fármaco. A recuperação urinária de bromazepam intacto é somente 2% e de conjugados glicuronados do 3-hidroxi-bromazepam e da 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina é de 27% e 40% da dose administrada, respectivamente.

– **Farmacocinética em populações especiais**

População geriátrica

Pacientes idosos podem ter concentrações máximas significativamente mais elevadas, menor volume de distribuição, fração livre sérica aumentada, menor depuração e, portanto, também uma meia-vida de eliminação prolongada. Isso indica que as concentrações de bromazepam no estado de equilíbrio, a qualquer taxa de dosagem administrada, serão em média quase duas vezes mais elevadas em um indivíduo idoso, em comparação a um indivíduo mais jovem.

Insuficiência renal

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado e nenhum dado farmacocinético populacional foi coletado em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado e nenhum dado farmacocinético populacional foi coletado em pacientes com insuficiência hepática.

– **Segurança não clínica**

Carcinogenicidade: estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos não revelaram nenhuma evidência de um potencial carcinogênico para bromazepam.

Genotoxicidade: bromazepam não foi genotóxico em testes *in vitro* e *in vivo.*

Prejuízo da fertilidade: a administração oral diária de bromazepam não causou nenhum efeito na fertilidade e no desempenho reprodutivo geral de ratos**.**

Toxicidade reprodutiva
Ao administrar bromazepam a ratas prenhes, foram observados aumento da mortalidade fetal, aumento na taxa de fetos que morreram antes do parto e redução na sobrevida de fetos. Não foi detectado efeito teratogênico em estudos de embriotoxicidade/teratogenicidade em doses de até 125 mg/kg/dia.
Após administração oral de doses até 50 mg/kg/dia a coelhas prenhes, foram observados redução no ganho de peso materno, redução do peso fetal e aumento na incidência de reabsorções.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Bromazepam é contraindicado a pacientes com:
- Hipersensibilidade conhecida aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto;
- Insuficiência respiratória grave;
- Insuficiência hepática grave, uma vez que benzodiazepínicos podem desencadear encefalopatia hepática;
- Síndrome de apneia do sono.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Dependência
O uso de benzodiazepínicos e agentes similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica desses fármacos. O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e a duração do tratamento. É maior também em pacientes com antecedentes de abuso de álcool ou drogas.
Portanto, bromazepam deve ser usado com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. O abuso tem sido mais comumente relatado em toxicodependentes de mais de uma droga.

Abstinência
Se houver desenvolvimento de dependência, a interrupção do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência, que podem consistir em cefaleia, diarreia, mialgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade. Em casos graves, os sintomas a seguir podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesias em extremidades, hipersensibilidade à luz, ruídos ou contato físico, alucinações ou convulsões (vide item "9. Reações adversas").
Quando os benzodiazepínicos são usados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver quando há substituição por um benzodiazepínico com meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade rebote
Ansiedade rebote, uma síndrome transitória, em que há recidiva dos sintomas que levaram ao tratamento com bromazepam em forma aumentada, pode ocorrer na abstinência ao tratamento e ser acompanhada por outras reações, incluindo alterações do humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação.
Como o risco de fenômenos de abstinência e rebote é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se que as doses sejam reduzidas gradualmente.

Amnésia
Os benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas elevadas (documentadas com 6 mg), havendo aumento do risco com doses maiores.

Duração do tratamento
Quando o tratamento for iniciado, pode ser útil informar ao paciente que a duração do tratamento é limitada e explicar precisamente como a dose deverá ser diminuída progressivamente. É importante que o paciente esteja ciente da possibilidade de aparecimento de fenômeno de rebote, que pode ocorrer durante a descontinuação do tratamento (vide itens "Dependência" e "Abstinência").

- **Precauções gerais**

Uso concomitante do álcool/depressores do sistema nervoso central
O uso concomitante de bromazepam com álcool e/ou depressores do sistema nervoso central deve ser evitado. Esse uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de bromazepam, possivelmente incluindo sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular relevante clinicamente que podem resultar em coma e morte (vide item "6. Interações medicamentosas").

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas
Bromazepam deve ser utilizado com extrema precaução em pacientes com uma história clínica de uso de álcool ou drogas.

Tolerância
Alguma perda de resposta aos efeitos de bromazepam pode se desenvolver após o uso repetido durante um período prolongado.
Os benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão (pode aumentar a possibilidade de suicídio nesses pacientes).
Os benzodiazepínicos não são recomendados para o tratamento primário de transtorno psicótico.

Grupos específicos de pacientes
Em pacientes com miastenia *gravis*, recomenda-se cuidado ao se prescrever bromazepam, em razão da fraqueza muscular preexistente. Recomenda-se cuidado especial em pacientes com insuficiência respiratória crônica, por causa do risco de depressão respiratória.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência Lapp de lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar este medicamento pois contém lactose.

Insuficência hepática
Os benzodiazepínicos podem desencadear episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item "4. Contraindicações"). Deve-se ter especial cuidado ao administrar bromazepam a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"
As reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos podem ocorrer quando utilizando benzodiazepínicos. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais propensas a ocorrer em crianças e em idosos.

Pacientes pediátricos
O uso em crianças é restrito ao tratamento de terror noturno (Vela, 1982), como medicação pré-anestésica (Shimoyama, 1990) ou no tratamento de convulsões parciais (Nakamigawa, 1989).

Pacientes idosos
Os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos parecem ser maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens, mesmo em concentrações plasmáticas semelhantes de benzodiazepínicos, possivelmente devido a mudanças relacionadas à idade nas interações fármaco-receptor, mecanismos pós-receptor e função orgânica. Recomenda-se uma redução na dose para pacientes acima de 50 anos.
Não há contraindicação para o uso do medicamento em idosos. Entretanto, a dose deve ser reduzida a 50% da dose utilizada em adultos mais jovens e ajustada de acordo com a resposta individual, com a finalidade de evitar sedação excessiva (Reynolds, 1990; Ochs, 1987).
Aumento do risco de quedas e fraturas foi observado em pacientes idosos em uso de benzodiazepínicos.

Gestação e lactação
Categoria de risco na gravidez: D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente ao seu médico em caso de suspeita de gravidez.

A segurança de bromazepam para uso durante a gravidez em humanos não está estabelecida. Uma revisão de relatos espontâneos de eventos adversos não demonstra incidência superior à esperada em população com características semelhantes não tratadas. Vários estudos têm sugerido risco aumentado de malformações congênitas, associado ao uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato e clordiazepóxido) durante o primeiro trimestre da gestação. Deve- se evitar o uso de bromazepam durante a gravidez, a não ser que não haja alternativa mais segura.
Ao prescrever bromazepam a uma mulher com possibilidade de engravidar, o médico deve avisá-la para entrar em contato se quiser engravidar ou suspeitar de gravidez para descontinuar o medicamento.
A administração de bromazepam nos três últimos meses de gravidez ou durante o trabalho de parto é permitida somente em caso de indicação médica absoluta, pois, em razão da ação farmacológica do produto, pode haver efeitos no neonato, como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada.
Além disso, recém-nascidos de mulheres que utilizaram benzodiazepínicos cronicamente nos últimos estágios da gestação podem ter desenvolvido dependência física e, em consequência, apresentar sintomas de abstinência no período pós-natal.

Lactação
Como os benzodiazepínicos são excretados no leite, lactantes não devem tomar bromazepam.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Sedação, amnésia e fraqueza muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Esse efeito é potencializado se o paciente ingerir álcool (vide item "6. Interações Medicamentosas").

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

Até o momento, não há informações de que bromazepam possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações farmacodinâmicas
Os efeitos adversos de bromazepam como sedação e depressão cardiorrespiratória também podem ocorrer quando coadministrado com qualquer depressor do sistema nervoso central, incluindo o álcool (vide item "Superdose").
O álcool deve ser evitado em pacientes que utilizam bromazepam (vide item "5. Advertências e Precauções"). Vide item "Superdose" para informações sobre outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.
No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento do efeito euforizante, levando ao aumento da dependência.

Interações farmacocinéticas
Compostos que inibem enzimas hepáticas chave com ação oxidativa podem aumentar a atividade dos benzodiazepínicos. A administração concomitante de cimetidina, um inibidor de várias CYP e possivelmente do propranolol, pode prolongar a meia-vida de eliminação de bromazepam por meio de uma redução substancial da depuração plasmática (*clearance*) (redução de 50% com cimetidina). A administração combinada com fluvoxamina, inibidora da CYP1A2, resulta em um aumento significativo da exposição ao bromazepam (2,4 vezes a ASC – área sob a curva) e da meia-vida de eliminação (1,9 vezes).
O bromazepam não afetou o metabolismo da antipirina, que é um marcador de substituição para atividade de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C e CYP3A. Além disso, o bromazepam não induziu isoenzimas CYP450 importantes in vitro ao nível do mRNA; também

não ativou receptores hormonais nucleares. Portanto, é improvável que o bromazepam cause interações medicamentosas e farmacocinéticas com base na indução do CYP450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bromazepam deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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:
Bromazepam 3 mg: comprimido circular rosa-claro, convexo, com vinco em um dos lados e liso no outro.
Bromazepam 6 mg: comprimido circular verde, biconvexo, com vinco em um dos lados e liso no outro.

Antes de usar, observe o aspecto domedicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos já apresentam o composto químico ativo.

– Dose média para o tratamento de pacientes ambulatoriais: 1,5 a 3 mg, até 3 vezes ao dia.

– Casos graves, especialmente em hospital: 6 a 12 mg, 2 ou 3 vezes ao dia. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido não alcoólico.
A dose máxima diária, para adultos, é de 36 mg. Essas doses são recomendações gerais, e a dose deve ser estabelecida individualmente. O tratamento de pacientes ambulatoriais deve ser iniciado com doses baixas, aumentadas gradualmente, até se atingir a dose ideal.

Duração do tratamento
Para minimizar o risco de dependência, a duração do tratamento deve ser o mais breve possível. O paciente deve ser reavaliado regularmente, e a necessidade de continuação do tratamento deve ser analisada, especialmente se o paciente estiver assintomático. O tratamento total geralmente não deve exceder o período de 8 a 12 semanas, incluindo a fase de descontinuação gradual do medicamento. Em certos casos, pode ser necessária a manutenção por tempo superior ao máximo recomendado. Entretanto, isso não deve ocorrer sem reavaliação especializada da condição dopaciente.
Os pacientes devem ser avaliados regularmente no início do tratamento, com o objetivo de reduzir a dose e/ou a frequência da administração e evitar superdose devido ao acúmulo.

Instruções posológicas especiais
Uso pediátrico
Bromazepam é produto de uso adulto e usualmente não é indicado a crianças, mas se o médico julgar que o tratamento com bromazepam é apropriado, a dose deve ser ajustada ao peso corporal da criança (cerca de 0,1 – 0,3 mg/kg de peso corporal).

Uso geriátrico
Pacientes idosos (vide item "Farmacocinética em populações especiais" e "5. Advertências e Precauções") necessitam de doses menores, em razão de sensibilidade potencialmente elevada e variações individuais de farmacocinética.

Insuficiência hepática
Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com bromazepam comprimidos (vide item "4. Contraindicações"). Pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada devem receber a menor dose possível.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Descrição das reações adversas selecionadas da experiência pós-comercialização
Bromazepam é bem tolerado em doses terapêuticas. Os seguintes efeitos indesejáveis, coletados durante a experiência pós-comercialização, podem ocorrer:

Perturbações psiquiátricas: confusão mental, desorientação, distúrbios emocionais e de humor. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início da terapia e normalmente desaparecem após a repetição das doses. Alterações na libido foram relatadas ocasionalmente.

Depressão: depressão preexistente pode ser desmascarada durante a utilização de benzodiazepínicos.

Reações paradoxais: como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusões, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamentos inadequados, nervosismo, ansiedade, sonhos anormais, hiperatividade e outros efeitos adversos comportamentais, podem ocorrer.
A ocorrência é mais provável em crianças e idosos do que em outras faixas etárias.

Dependência: uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física e psicológica. A descontinuação da terapia pode resultar em abstinência ou efeito rebote (vide item "5. Advertências e precauções").

O abuso de benzodiazepínicos é mais comum em toxicodependentes de mais de uma droga.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, dores de cabeça, tontura, diminuição da prontidão, ataxia. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início da terapêutica e geralmente desaparecem após a repetição das doses.

Amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas, e o risco aumenta se houver a administração de doses mais elevadas. Efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inapropriados.

Distúrbios oculares: diplopia. Esse fenômeno ocorre predominantemente no início da terapia e, geralmente, desaparece após a repetição das doses.

Distúrbios gastrintestinais: distúrbios gastrintestinais têm sido relatados ocasionalmente.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: reações cutâneas têm sido relatadas ocasionalmente.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular. Esse fenômeno ocorre predominantemente no início da terapêutica e, geralmente, desaparece com doses repetidas.

Distúrbios gerais e condições de administração: fadiga. Esse fenômeno ocorre predominantemente no início da terapêutica e, geralmente, desaparece após a repetição dasdoses.

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

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A superdose raramente ocasiona risco à vida se o medicamento for ingerido isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e ao coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, ele 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

Monitoramento dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídos conforme o estado clínico do paciente. Os pacientes podem necessitar especificamente de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos no sistema nervoso central.
Pode-se evitar absorção adicional utilizando-se um método apropriado como tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas de pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser considerado uma medida de rotina.
Caso a depressão do sistema nervoso central seja grave, deve-se considerar o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. Flumazenil deve ser administrado somente sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil apresenta meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que receberem flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extremo cuidado na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula de flumazenil para mais informações sobre o uso correto deste medicamento.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0608
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo - SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

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

achē
mais vida para você

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/11/2015	0957563/15-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- INCLUSÃO INICIAL DE TEXTO DE BULA	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg
28/01/2016	1209079/16-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- ATUALIZAÇÃO DO TEXTO DE BULA PARA ATUALIZAÇÃO DA DCB.	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg
26/10/2016	2427311/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg
11/01/2017	0051844/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO. **VPS** 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/08/2018	0786592/18-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR **VPS** 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg
20/05/2019	0446505/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2018	1198647/18-6	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	21/01/2019	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg
27/06/2019	0563910/19-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2018	1072886/18-4	1361 - GENERICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	07/01/2019	**VP** COMPOSIÇÃO **VPS** COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/10/2020	3791296/20-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	14/10/2020	3547937/20-0	11016 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg
24/03/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 3 mg e 6 mg