



Ansirax[®]
Comprimido 2mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Ansirax[®]

lorazepam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimido 2mg

Embalagem contendo 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

lorazepam.....2mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, amido, crospovidona, óleo vegetal hidrogenado e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ansirax[®] 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 do medicamento, 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 semanas, duplo cego, com 68 pacientes ambulatoriais, o lorazepam, princípio ativo do Ansirax[®], administrado em uma posologia média diária de 3,1mg, 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 autoavaliação dos 35 itens da Escala de Lipman-Rickels (avaliada pelo paciente).

Em estudo duplo-cego com 21 pacientes submetidos a procedimento cirúrgico menor, o lorazepam 4mg por via intramuscular (IM) produziu efeito sedativo e ansiolítico semelhantes e efeitos amnésicos pré e pós-operatórios superiores ao seu comparador (papaveretum 20mg + hioscina 400ug), corroborando com evidências prévias de eficácia. Em procedimento cirúrgico maior, a eficácia de lorazepam também foi evidenciada como ansiolítico por via oral na noite anterior ao procedimento e intramuscular 1 hora antes da chegada ao centro cirúrgico. No estudo envolvendo 68 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, foi observado que lorazepam 2,5mg via oral promoveu efeito ansiolítico em 77% dos pacientes medicados na noite anterior comparado a 74% dos pacientes do grupo que receberam o comparador (nitrazepam 10mg via oral). O efeito amnésico anterógrado foi observado em 68% dos pacientes que receberam lorazepam 2,5mg via oral na noite anterior e lorazepam 0,04mg/kg IM 1 hora antes da chegada no centro cirúrgico. O grupo que recebeu lorazepam 0,04mg/kg IM somente 1 hora antes da chegada no centro cirúrgico, 56% apresentaram efeito amnésico. Tais achados suportam sua eficácia como medicação pré-operatória pelos seus efeitos ansiolíticos e amnésicos.

Referências

- 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.
- 2- Paymaster NJ. "Evaluation of anxiolytic and amnesic effects of intramuscular lorazepam as a pre-operative medication. Curr Med Res Opinion 1976; 4 (6): 388-394.
- 3- Hudson In et al. "The use of lorazepam in cardiac bypass surgery: a comparative study". Curr Med Res Opin. 1979;6(4):303-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O 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.

O 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

O 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 1,3L/kg. O lorazepam não ligado atravessa facilmente a barreira hematoencefálica por difusão passiva. A taxa de ligação do lorazepam a proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 92% na concentração de 160ng/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 2mg 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 no clearance do lorazepam em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (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.

Estudos Pré-clínicos

O principal metabólito de lorazepam, o glicuronídeo de lorazepam, não demonstrou nenhuma atividade no SNC em animais.

Carcinogenicidade

Durante 18 meses de estudos com lorazepam, nenhuma evidência de potencial carcinogênico surgiu em ratos e camundongos.

Mutagenicidade

Um estudo sobre atividade mutagênica de lorazepam em *Drosophila melanogaster* indicou que este agente foi mutacionalmente inativo.

Comprometimento da Fertilidade

Em um estudo de pré-implementação realizado em ratos com lorazepam oral com dose de 20mg/kg, não demonstrou nenhum comprometimento da fertilidade.

Efeito de medicamentos anestésicos e sedativos

Pesquisas não-clínicas demonstraram que a administração de medicamentos anestésicos e de sedação que bloqueiam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou potencializam a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) podem aumentar a morte celular neuronal no cérebro e resultar em déficits a longo prazo na cognição e no comportamento de animais jovens quando administrados durante o período de pico do desenvolvimento cerebral. Com base em comparações entre espécies não-clínicas, acredita-se que a janela de vulnerabilidade do cérebro a esses efeitos correlaciona-se com exposições humanas no terceiro trimestre de gravidez até o

primeiro ano de vida, mas pode se estender até aproximadamente 3 anos de idade. Embora exista informação limitada sobre este efeito com o lorazepam, uma vez que o mecanismo de ação inclui a potencialização da atividade do GABA, um efeito semelhante pode ocorrer. A relevância desses achados não clínicos para o uso em humanos é desconhecida

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a benzodiazepínicos ou a qualquer componente da fórmula de Ansirax[®].

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

O uso concomitante de benzodiazepínicos e opióides podem resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Limite as doses e os tempos de uso ao mínimo requerido.

O uso de benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam, pode causar dependência física e psicológica (vide item Abuso e Dependência).

O abuso de drogas é um risco conhecido para benzodiazepínicos, e os pacientes devem ser monitorados adequadamente ao receber lorazepam. Os benzodiazepínicos podem estar sujeitos a desvio. Houve relatos de mortes relacionadas a overdose quando os benzodiazepínicos são abusados com outros depressores do SNC, incluindo opióides, outros benzodiazepínicos, álcool e/ou substâncias ilícitas. Esses riscos devem ser considerados ao prescrever ou dispensar lorazepam. Para reduzir esses riscos, deve-se usar a menor dose eficaz, e os pacientes devem ser orientados sobre o armazenamento e descarte adequados do medicamento não utilizado para evitar desvios (por exemplo, por meio de amigos e parentes).

A interrupção abrupta ou a redução rápida da dose de lorazepam após o uso continuado pode precipitar reações de abstinência, que podem ser fatais. Estes podem variar de disforia leve e insônia a uma síndrome importante que pode incluir câibras abdominais e musculares, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Sinais e sintomas agudos de abstinência mais graves, incluindo reações com risco de vida, incluíram *delirium tremens*, depressão, alucinações, mania, psicose, convulsões e suicídio.

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 subseqüentes 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 (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Reações paradoxais foram relatadas eventualmente durante o uso de benzodiazepínicos (vide item 9. Reações Adversas). É mais provável que essas reações ocorram em crianças e 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: O 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.

O lorazepam é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez.

Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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 apresentaram 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 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, hiper-reflexia, 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 à 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 (SNC), incluindo depressão respiratória, quando coadministrados a outros depressores do SNC como os opioides, álcool, barbitúricos, antipsicóticos, sedativos/hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, anti-histamínicos sedativos, anticonvulsivantes e anestésicos (vide item 5. Advertências e Precauções).

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 do clearance 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 do clearance 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

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir 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: Comprimido circular plano com vinco de 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

Ansirax® 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 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Quando necessário, a dose média diária para tratamento da ansiedade é 2 a 3mg, administrada em doses divididas.

Entretanto pode-se chegar a limites compreendidos entre 1 e 10mg ao dia.

Para insônia devido à ansiedade ou distúrbio situacional transitório, uma única dose diária de 1 a 2mg pode ser administrada, geralmente ao deitar.

Como medicação pré-operatória, recomenda-se uma dose de 2 a 4mg de Ansirax® 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/ou debilitados: para pacientes idosos e/ou 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 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em pacientes com insuficiência renal: não há recomendação específica de posologia para pacientes com insuficiência renal (vide item 3. Características Farmacológicas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Frequência desconhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema hematológico e linfático				Trombocitopenia, agranulocitose, pancitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico				Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas/anafilactoides.
Distúrbios endócrinos				Síndrome de secreção

				inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).
Distúrbios de metabolismo e nutrição				Hiponatremia.
Distúrbios psiquiátricos		Confusão, depressão, desmascaramento da depressão.	Alteração na libido, diminuição no orgasmo.	Desinibição, euforia, tentativa/ideação suicida, reações paradoxais incluindo ansiedade, agitação, excitação, hostilidade, agressão, raiva, distúrbios de sono/insônia, excitação sexual, alucinações, abuso de drogas, dependência de drogas.
Distúrbios do sistema nervoso [±]	Sedação, sonolência.	Ataxia, tontura.		Sintomas extrapiramidais, tremores, disartria/fala arrastada, cefaleias, convulsões/crises convulsivas, amnésia, coma, atenção/concentração prejudicada, distúrbio do equilíbrio.
Distúrbios visuais				Distúrbios visuais (incluindo diplopia e visão turva).
Distúrbios auditivos e de labirinto				Vertigem.
Distúrbios vasculares				Hipotensão, queda da pressão arterial.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal				Depressão respiratória ^β , apneia, piora da apneia do sono, piora da doença pulmonar obstrutiva.
Distúrbios gastrintestinais			Náusea.	Constipação.
Distúrbios hepatobiliares				Icterícia.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo				Angioedema, reações alérgicas cutâneas, alopecia.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Fraqueza muscular.		
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas			Impotência.	
Distúrbios gerais e condições no local da	Fadiga.	Astenia.		Síndrome de abstinência de drogas, hipotermia.

administração				
Exames laboratoriais				Aumento da bilirrubina, aumento das transaminases hepáticas, aumento da fosfatase alcalina.

± Os efeitos dos benzodiazepínicos no SNC são dose-dependentes, com uma depressão mais severa do SNC ocorrendo com doses mais altas.

β A extensão da depressão respiratória com benzodiazepínicos é dose-dependente, com depressão mais severa ocorrendo com doses mais altas.

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

10. SUPERDOSE

Na experiência pós-comercialização, ocorreu superdose 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 SNC, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, depressão cardiovascular, coma e óbito.

Tratamento

Recomendam-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 superdose 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 superdose com antidepressivo cíclico.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0371

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
09/06/2013	0455712/13-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	09/06/2013	0455712/13-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	0455712/13-3	Versão inicial	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.
26/01/2016	1200457/16-0	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/01/2016	1200457/16-0	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/01/2016	5. advertências e precauções	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.
12/02/2016	1262718/16-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	12/02/2016	1262718/16-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	12/02/2016	Identificação do Medicamento	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.
13/09/2017	1952243/17-6	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/09/2017	1952243/17-6	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/09/2017	Composição (adequação da DCB) 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.

							armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas a medicamentos 10. Superdose		
20/11/2018	1098388/18-1	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/11/2018	1098388/18-1	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/11/2018	1.Indicações 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 10. Superdose	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.
28/04/2021	1627713/21-9	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/04/2021	1627713/21-9	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/04/2021	9. Reações adversas	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.
05/10/2022	-	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/10/2022	-	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/10/2022	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Dizeres legais (SAC)	VPS	-2mg com ct bl al plas inc x 20.