

Anexo A

RELAPAX

BULA DO PROFISSIONAL

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimido

diazepam - 5 mg e 10 mg



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

RELAPAX
diazepam - 5 e 10 mg
Comprimido

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RELAPAX

diazepam

Ansiolítico e Miorrelaxante

“MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA”

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 e 10 mg - Caixa com 20, 30 e 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

diazepam5 mg

Excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: amido, lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato sódico, dióxido de silício, amarelo de quinoleína, estearato de magnésio e talco.

Cada comprimido de 10 mg contém:

diazepam10 mg

Excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: amido, lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato sódico, dióxido de silício, estearato de magnésio e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RELAPAX está indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas com a síndrome da ansiedade. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da ansiedade ou agitação associada a desordens psiquiátricas.

O **RELAPAX** é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devida à lesão dos interneurônios espinhais e supra espinhais tais como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida. Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, debilitantes ou para dores extremas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Síndrome da ansiedade

O uso de diazepam melhora os sintomas de agorafobia e ansiedade. A dose recomendada é de 2 a 10 mg administrada duas a quatro vezes ao dia (Prod Info Valium(R), 1999). A eficácia é mantida mesmo com o tratamento prolongado durante vários anos.^{1,2,3} Em estudo que envolvia 228 pacientes, duplo-cego, com placebo, o tratamento com diazepam na dose de 2 mg, três vezes ao dia, e 4 mg, à noite, foi superior ao placebo no alívio dos sintomas da ansiedade.⁴



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Quando comparada ao diazepam, a terapêutica com alprazolam é igualmente eficaz no tratamento de ansiedade dos pacientes ambulatoriais.^{5,6,7,8,9} Entretanto, a incidência de sedação é maior com o alprazolam.^{6,8,10}

O bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam como ansiolítico em pacientes com neurose de ansiedade.^{11,12,13,14} Entretanto, há relatos que sugerem a superioridade do bromazepam.^{14,15} Acredita-se que o bromazepam é mais específico como ansiolítico, quando comparado ao diazepam^{13,16} e, portanto, mais eficaz.

A superioridade de eficácia do diazepam sobre a buspirona no tratamento de ansiedade crônica foi reportada.^{17,18}

Quanto ao lorazepam, alguns estudos indicam que a eficácia de diazepam é superior^{19,20,21,22,23}, enquanto outros relatam a superioridade de lorazepam.^{20,24,25}

Espasmos musculares

A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por reflexo à patologia local, como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose^{26,27} e, também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica.

***Delirium tremens* – abstinência de álcool**

A administração de benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da abstinência, pois reduz a severidade e a incidência de convulsões e delírio.²⁸ Alguns clínicos preferem diazepam, por causa de sua meia-vida longa e a possibilidade de retirada mais branda.^{29,30,31} O uso de alprazolam foi tão efetivo quanto o diazepam no tratamento da abstinência de álcool.³²

Abstinência de benzodiazepínicos

A administração de diazepam para desintoxicação de pacientes com uso abusivo de outros benzodiazepínicos tem sido eficaz.³³

Referências bibliográficas

1. Laughren TP, Battey YW & Greenblatt DJ: Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients. J Clin Psychiatry 1982; 43:461-462.
2. Hollister LE, Conley FK, Britt RH et al: Long-term use of diazepam. JAMA 1981; 246:1568-1570.
3. Bowden CL & Fisher JG: Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. South Med J 1980; 73:1581-1584.
4. Hesbacher PT, Rickels K, Hutchison J et al: Setting, patient, and doctor effects on drug response in neurotic patients. II. Differential improvement. Psychopharmacologia 1970; 18:209-226.
5. Davison K, Farquharson RG, Khan MC et al: A double blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo in the treatment of anxious out-patients. Psychopharmacology 1983; 80:308-310.
6. Rickels D, Case WG, Downing RW et al: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250:767-771.
7. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
8. Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J Clin Psychiatry 1980; 41:245-248.
9. Fabre LF & McLendon DM: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious outpatients. Curr Ther Res 1979; 25:519-526.
10. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J Clin Psychiatry 1981; 42:347-351.
11. Carlier L et al.: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

12. 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.
13. Lapierre YD et al.: *Curr Ther Res* 1978; 23:475.
14. Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. *J Roy Coll Gen Pract* 1984; 34:509-512.
15. Fontaine R, Annable L, Chouinard G et al.: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: A placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3:80-87.
16. Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with valium(R). *Praxis* 1976; 65:693-698.
17. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ et al.: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985; 5:290-296.
18. Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:148-152.
19. Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. *Br J Psychiatry* 1971; 119:599-600.
20. Singh AN & Saxenia B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr Ther Res* 1974; 16:149-162.
21. Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. *Praxis* 1974; 63:494.
22. Lawrence JM, Edwards JE, Briggs GS et al: A controlled clinical trial of a new antianxiety agent lorazepam (Ativan(R)). *Med J Aust* 1974; 2:660-661.
23. Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. *Curr Ther Res* 1976; 19:292-306.
24. Eaves D, Kane K & Swinson RP: A double-blind, controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. *Curr Med Res Opin* 1973; 1:265-268.
25. Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. *Curr Med Res Opin* 1973; 1:269-271.
26. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Curr Ther Res* 1980; 27:64-74.
27. Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981; 304:96-99.
28. Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997; 278:144-151.
29. Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 1996; 16:49-58.
30. Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann Pharmacother* 1994; 28:67-71.
31. Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. *Am J Med* 1986; 8:901-904.
32. Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. *J Clin Psychiatry* 1981; 42:169-174.
33. Harrison M, Busto U, Naranjo CA et al: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:527-533.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Diazepam faz parte do grupo dos benzodiazepínicos que possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Sua ação é aumentada pela geração de metabólitos ativos (principalmente desmetildiazepam).

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado nos canais pós-sinápticos transmembrana de íon de cloreto.

Farmacocinética

Absorção

Diazepam é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 - 90 minutos.

Após a dose diária, os níveis de diazepam atingem um estado de equilíbrio em aproximadamente 5 dias, isso leva cerca de duas vezes mais tempo antes dos níveis de desmetildiazepam atingirem um estado de equilíbrio. Os níveis médios de diazepam no estado de equilíbrio após uma administração diária são aproximadamente duas vezes mais elevados que os níveis máximos do fármaco após a primeira dose.

Durante o tratamento, a meia-vida de eliminação do diazepam pode aumentar em 50% devido à redução da depuração hepática. Relatórios sobre a evolução dos níveis plasmáticos durante tratamento a longo prazo são conflitantes. Foi observada uma intensa redução nos níveis de diazepam durante o tratamento a longo prazo, possivelmente devido à autoindução metabólica, entretanto, em outros estudos as concentrações plasmáticas de diazepam e seu metabólito desmetil foram independentes da duração da terapia.

Distribuição

Diazepam é amplamente distribuído nos tecidos, apesar da elevada ligação às proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albumina e, em menor extensão, ácido α 1-glicoproteína. Após administração intravenosa, uma pronunciada fase de distribuição é observada nas concentrações plasmáticas com uma meia-vida de distribuição de até três horas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é em média 0,88 a 1,1 L/kg, quando derivado de medições da concentração plasmática. Tanto a ligação às proteínas, quanto o volume de distribuição do desmetildiazepam, são semelhantes aos do diazepam.

A elevada ligação proteica limita a extensão da passagem do diazepam para o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os níveis no LCR em humanos após doses únicas e múltiplas aproximam-se da concentração do fármaco livre no plasma.

Após doses múltiplas, o desmetildiazepam, mas não diazepam, pode acumular-se significativamente no LCR. O diazepam tem captação e alcança o equilíbrio no tecido cerebral rapidamente, com concentrações de equilíbrio no cérebro excedendo aquelas no plasma. O tempo total de ocupação do receptor foi consistente com o tempo de duração da soma das concentrações cerebrais de diazepam e metabólitos.

Metabolismo

Diazepam é principalmente metabolizado a substâncias farmacologicamente ativas, como o desmetildiazepam, uma via que representa 50-60% da depuração total do diazepam; 3-hidroilação (27% da depuração total do diazepam) é lenta, levando apenas a baixos níveis plasmáticos dos produtos de oxidação, temazepam e oxazepam. Oxazepam e temazepam são posteriormente conjugados a glucuronídeos. Após múltiplas doses de diazepam a razão da concentração plasmática de desmetildiazepam/diazepam foi $1,1 \pm 0,2$, temazepam/diazepam $0,11 \pm 0,05$ e oxazepam/diazepam $0,09 \pm 0,03$.

A oxidação do diazepam é mediada por isoenzimas do citocromo P450; formação de desmetildiazepam principalmente pelas CYP2C19 e CYP3A, 3-hidroxi-diazepam (temazepam) e oxazepam pela CYP3A. Pelo fato da CYP2C19 ser polimórfica, metabolizadores rápidos (MRs) e metabolizadores lentos (MLs) do diazepam podem ser diferenciados.

MLs de diazepam mostraram depuração significativamente menor (12 versus. 26 mL/min) e meia-vida de eliminação mais longa (88 versus. 41 h) de diazepam do que MRs após uma única dose. Além disso, MLs tiveram menor depuração, maior ASC e maior meia-vida de eliminação do desmetildiazepam. Parece haver diferenças interétnicas neste polimorfismo.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Eliminação

O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, seguida por uma fase de eliminação terminal prolongada. Os valores típicos da meia-vida de eliminação estão na faixa de 24 - 48 horas para o diazepam e 40 - 100 horas para o metabólito ativo desmetildiazepam. O *clearance* de diazepam é de 20 - 40 mL/min. Apenas quantidades insignificantes de diazepam inalterado são eliminadas, indicando que o fármaco é quase completamente metabolizado antes de sair do corpo. Oxazepam-glucuronídeo é o principal produto relacionado ao fármaco na urina.

Farmacocinética em populações especiais

População Geriátrica

A fração não ligada do diazepam correlaciona-se positivamente com a idade e foi maior em idosos do que em indivíduos jovens. A idade diminui a capacidade do fígado para a N-demetilação e 3-hidroxilação do diazepam. Ocorre uma redução dependente da idade na depuração do fármaco não ligado e é responsável pelo aumento de 2-4 vezes observado na meia-vida de eliminação nos idosos, com um efeito mais forte observado nos homens do que nas mulheres. Assim, a extensão da acumulação do diazepam farmacologicamente ativo não ligado em pessoas idosas durante doses múltiplas será maior do que em adultos mais jovens.

A eliminação de desmetildiazepam é mais lenta em homens idosos, mas não em mulheres.

Insuficiência hepática

A disposição de diazepam e desmetildiazepam é alterada na doença hepática. Na hepatite viral aguda, a meia-vida do diazepam é aumentada em cerca de 2 vezes, mas retorna lentamente ao normal na recuperação. Um aumento mais acentuado (2 a 5 vezes) na meia-vida de eliminação é observado em pacientes com cirrose alcoólica.

Essas alterações são principalmente devido ao metabolismo hepático prejudicado; a distribuição alterada devido a mudanças na ligação às proteínas pode contribuir. A reduzida depuração de diazepam e desmetildiazepam leva ao acúmulo acentuado durante a dose de longo prazo. Isso, por sua vez, é associado com sedação aumentada.

Insuficiência renal

Na insuficiência renal crônica, a eliminação de diazepam, como indicado pela depuração do fármaco não ligado, foi semelhante à observada em voluntários saudáveis; portanto, as concentrações de diazepam livre no estado de equilíbrio em qualquer dose diária, em média, não devem ser diferentes entre pacientes com insuficiência renal e indivíduos saudáveis.

Devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas e distribuição tecidual do diazepam, a meia-vida de eliminação foi reduzida na doença renal de (média $\pm$ erro padrão) 92 ± 23 h no controle para 37 ± 7 h em indivíduos com insuficiência renal.

Gravidez

O diazepam e o desmetildiazepam atravessam rapidamente a barreira placentária. O feto também pode realizar a N-desmetilação do diazepam. O tratamento de longo prazo leva ao acúmulo de ambos compostos no feto com elevados níveis no coração fetal, pulmões e cérebro.

A ligação do diazepam às proteínas plasmáticas diminui durante a gravidez, particularmente durante o último trimestre, em parte devido à queda na concentração sérica de albumina. Efeitos farmacológicos aumentados podem ocorrer após dosagem aguda (vide item “Advertências e Precauções - Gravidez e lactação”).

População Pediátrica

Durante o primeiro dia de vida, as frações livres de diazepam e desmetildiazepam aumentaram acentuadamente para o dobro dos valores ao nascimento e, subsequentemente, reduziram lentamente



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

para alcançar valores próximos ao controle em uma semana de idade. Essas alterações são paralelas àquelas das concentrações do ácido graxo livre.

Recém-nascidos e prematuros metabolizam diazepam mais lentamente que crianças mais velhas e adultos, levando a uma meia-vida prolongada (muito pronunciada em recém-nascidos prematuros), a menos que houvesse exposição a agentes indutores antes ou imediatamente após o nascimento. A capacidade do recém-nascido de realizar processos metabólicos envolvidos na biotransformação do diazepam, incluindo hidroxilação, desmetilação e conjugação com glucuronídeo, permanece limitada antes dos 5 meses de idade; após este período, as enzimas hepáticas desenvolvem ou até excedem a capacidade adulta.

Diazepam e seus metabólitos são excretados no leite materno. As concentrações de diazepam no leite são apenas 10% daquelas do sangue materno. Normalizado para o peso corporal, aproximadamente 5% da dose materna alcança o lactente. Após múltiplas administrações de doses diárias superiores a 10 mg, as quantidades transferidas podem ser suficientemente grandes para mostrar efeitos no lactente (vide item “Advertências e Precauções - Gestação e lactação”).

Segurança não-clínica

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras. Aumento na incidência de tumores hepatocelulares ocorreu em camundongos machos. Não houve aumento significativo na incidência de tumores em camundongos fêmeas, ratos, hamsters ou outros roedores.

Genotoxicidade

Um número de estudos proporcionou uma fraca evidência de um potencial mutagênico, em altas concentrações, que estão, entretanto, acima das doses terapêuticas em seres humanos.

Prejuízo da fertilidade

Estudos reprodutivos em ratos mostraram diminuições no número de gestações e no número de sobreviventes da prole, seguindo administração de doses orais de 100 mg/kg/dia, antes e durante o cruzamento e por toda a gestação e lactação.

Toxicidade reprodutiva

Diazepam foi considerado teratogênico em camundongos em níveis de dose de 45 - 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/dia, assim como em hamsters, em 280 mg/kg. No entanto, essa droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (vide item “Gestação e lactação”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

RELAPAX não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto, glaucoma de ângulo agudo, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave (pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática), síndrome da apneia do sono ou miastenia *gravis*. Benzodiazepínicos não são recomendados para tratamento primário de doença psicótica. Eles não devem ser usados como monoterapia na depressão ou ansiedade associada com depressão, pela possibilidade de ocorrer suicídio nesses pacientes.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. O médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o tratamento ou para a alimentação do bebê.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g por comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool/depressores SNC

O uso concomitante de **RELAPAX** com álcool e/ou depressores do sistema nervoso central deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de **RELAPAX**, incluindo possivelmente sedação grave, que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevantes (vide item “Interações medicamentosas” e “Superdose”).

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

RELAPAX deve ser usado com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

RELAPAX deve ser evitado em pacientes com dependência de depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool. Uma exceção à dependência de álcool é o gerenciamento das reações agudas de retirada.

Insuficiência hepática: Os benzodiazepínicos podem contribuir para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter especial cuidado ao administrar **RELAPAX** em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item “Contraindicações”).

Reações psiquiátricas e “paradoxais”: Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isso acontece, deve-se descontinuar o uso do medicamento. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Amnésia: Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada, que pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Tolerância: Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos dos benzodiazepínicos, após uso repetido de **RELAPAX**, por período prolongado.

Intolerância à galactose: Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (a deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar esta medicação e deverão falar com o médico, pois **RELAPAX** possui lactose em sua composição.

Abuso e dependência

Dependência: o uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psicológica (vide item “Reações adversas”). O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também em pacientes com histórico médico de abuso de drogas ou álcool. Abusos foram relatados em usuários de múltiplas drogas. **RELAPAX** deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com histórico de abuso de álcool ou outras drogas. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Abstinência: quando ocorre dependência física, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Podem ocorrer cefaleia, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, podem ocorrer sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao barulho e ao contato físico, alucinações ou convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada, e um esquema de retirada gradual deve ser adotado. Quando são administrados benzodiazepínicos, sintomas de abstinência podem ocorrer ao mudar para um benzodiazepínico com uma meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade de rebote: uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com **RELAPAX** recorre com maior intensidade. Isso pode acontecer com a descontinuação do tratamento. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, distúrbio do sono e inquietude. Como o risco de abstinência e rebote é maior quando a descontinuação do tratamento é abrupta, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

Populações especiais

Uso geriátrico: devem ser usadas doses menores em pacientes idosos e debilitados.

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 droga-receptor, mecanismos pós-receptor e funcionalidade do órgão.

Insuficiência respiratória: são recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória crônica por causa do risco de depressão respiratória.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória, deve-se ter em mente que sedativos como **RELAPAX** podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo pode, ao contrário, ter efeito benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia severa crônica, **RELAPAX** só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo: Se o produto for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve entrar em contato com o seu médico para a interrupção do produto, caso queira engravidar ou suspeite de gravidez.

Gestação e lactação

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

A segurança para uso de **RELAPAX** durante a gravidez não foi estabelecida em humanos. Um aumento do risco de malformação congênita associada aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido sugerido. Uma revisão dos efeitos adversos relatados espontaneamente não mostrou incidência maior do que o esperado em uma população similar não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista uma alternativa mais segura. Antes de se administrar **RELAPAX** durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, os possíveis riscos para o feto (assim como com qualquer outra droga) devem ser pesados contra o benefício terapêutico esperado para a mãe.

Administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode levar à hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido (vide item “Características farmacológicas”). Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Dados de estudos observacionais sugerem que existe um risco aumentado de aborto espontâneo devido à exposição a benzodiazepínicos durante a gravidez. Ao tratar mulheres em idade fértil, os benefícios do tratamento devem ser ponderados em relação aos riscos, e as pacientes devem ser informadas sobre o risco aumentado de aborto espontâneo.

Trabalho de parto

São recomendados cuidados especiais quando o **RELAPAX** for administrado durante o trabalho de parto, pois uma única dose alta pode produzir irregularidades na frequência cardíaca fetal e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia e depressão respiratória moderada no neonato. Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Lactação

Como o diazepam é excretado no leite materno, **RELAPAX** não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas (informar se durante todo o tratamento, no início do tratamento, ao aumentar a dose, em tratamento prolongado, ou outra situação), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de receber **RELAPAX**, o paciente deve ser avisado para não conduzir veículo ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.

Se a duração do sono for insuficiente ou for consumido álcool, a probabilidade da capacidade de alerta estar comprometida é maior.

Pacientes sob uso de **RELAPAX** devem ser alertados quanto à realização de atividades perigosas que requeiram grande atenção como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos. Devem ser igualmente alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas.

Até o momento, não há informações de que **RELAPAX** (diazepam) possa causar doping.

Atenção: Contém o corante amarelo quinolina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação farmacocinética fármaco-fármaco (FFI)

O metabolismo de diazepam e seu principal metabólito, DMDZ depende das isoenzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19. Os moduladores dessas enzimas podem levar a alterações na disposição e efeitos de diazepam. São observadas fortes interações com compostos que afetam simultaneamente as vias metabólicas oxidativas de diazepam; os efeitos moderados só ocorrem, mesmo com inibidores fortes, se eles afetam apenas uma das vias metabólicas de diazepam. Os inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 diminuem a taxa metabólica e podem levar a concentrações mais elevadas do que o normal de diazepam e do metabólito desmetil e, conseqüentemente, aos efeitos sedativos e ansiolíticos aumentados / prolongados. Tais mudanças podem exacerbar os efeitos de diazepam em pacientes com sensibilidade aumentada, por exemplo, devido à sua idade, função hepática reduzida ou tratamento com outros medicamentos que prejudicam a oxidação. Os indutores de CYP3A4 e CYP2C19 podem levar a concentrações inferiores às esperadas e, portanto, a uma falta da eficácia desejada.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de diazepam

Inibidores enzimáticos

O suco de toranja contém fortes inibidores de CYP3A4. A exposição a diazepam foi fortemente aumentada (ASC 3,2 vezes, C_{máx} 1,5 vezes) e o tempo para atingir a concentração máxima foi maior quando diazepam foi administrado com suco de toranja em vez de água.

Derivados de antimicóticos azólicos inibem as vias CYP3A4 e CYP2C19 e levam a um aumento da exposição a diazepam (relação ASC de diazepam com fluconazol 2,5; voriconazol 2,2) e prolonga a meia-vida de eliminação de diazepam (com fluconazol de 31h para 73h, com voriconazol de 31h para 61h). A influência dos antimicóticos nos níveis de diazepam só foi observada a partir de 4 horas após a administração. Itraconazol tem um efeito mais moderado sem interação clinicamente significativa com diazepam, conforme determinado por testes de desempenho psicomotor.

A fluvoxamina, inibidor de recaptção de serotonina, também é inibidor das duas vias de degradação de diazepam e aumentou não apenas a exposição a diazepam em 180% e prolongou a sua meia-vida de eliminação de 51h para 118h, como também aumentou a exposição e o tempo para atingir o estado de equilíbrio do metabólito desmetil. Fluoxetina mostrou um efeito mais moderado sobre a ASC de diazepam (aumento de aproximadamente 50%) e não afetou a resposta psicomotora porque as concentrações combinadas de diazepam e desmetildiazepam foram semelhantes com e sem fluoxetina.

Os contraceptivos hormonais combinados parecem reduzir a depuração (em 67%) e prolongar a meia-vida de eliminação (em 47%) de diazepam. O comprometimento psicomotor induzido por diazepam em mulheres utilizando contraceptivos pode ser maior durante a pausa menstrual de 7 dias fora da preparação hormonal do que no período em que ela está tomando o contraceptivo. Existem algumas evidências limitadas de que os benzodiazepínicos podem aumentar a incidência de hemorragia avançada em mulheres utilizando contraceptivos hormonais. Não foi observada interação medicamentosa que tenha causado gravidez.

Omeprazol, inibidor de bomba de prótons e inibidor CYP2C19 e CYP3A4, administrado em dose de 20 mg uma vez ao dia, aumentou ASC de diazepam em 40% e a meia-vida em 36%, e em dose de 40 mg uma vez ao dia, aumentou a ASC de diazepam em 122% e a meia-vida em 130%. A eliminação de desmetildiazepam também foi reduzida. O efeito de omeprazol só foi visto em metabolizadores extensos, mas não lentos, de CYP2C19. Esomeprazol (mas não lansoprazol ou pantoprazol) tem potencial para inibir o metabolismo de diazepam em um grau semelhante ao omeprazol.

Cimetidina, antagonista do receptor H₂ da histamina e inibidor de múltiplas isoenzimas CYP, incluindo CYP3A4 e CYP2C19, reduz a depuração de diazepam e de desmetildiazepam em 40% a 50%. O efeito não é diferente após um dia ou após o tratamento crônico com cimetidina e resulta em maior exposição e meia-vida de eliminação prolongada de diazepam e seu principal metabólito após administração única e maiores concentrações de equilíbrio após administração múltiplas de diazepam. A potencialização da sedação foi observada com coadministração de cimetidina. Não foi observada tal interação farmacocinética com os antagonistas do H₂ ranitidina e famotidina.

Disulfiram inibe o metabolismo de diazepam (diminuição mediana da depuração em 41% e aumento da meia-vida em 37%) e provavelmente o metabolismo dos metabólitos ativos de diazepam, podendo resultar na potencialização dos efeitos sedativos.

A terapia com antituberculínicos pode alterar a disposição do diazepam. Na presença de isoniazida, a exposição média (ASC) e a meia-vida de diazepam aumentaram (em média 33 – 35%). As maiores alterações foram observadas em indivíduos com fenótipo de acetilador lento.

Diltiazem, bloqueador do canal de cálcio e que é substrato para as mesmas isoenzimas do CYP que diazepam e inibidor do CYP3A4, aumentou a ASC (em aproximadamente 25%) e prolongou a meia-vida (em 43% nos metabolizadores extensivos da CYP2C19) de diazepam, com pequenas diferenças entre indivíduos com diferentes fenótipos de CYP2C19. Na presença de diltiazem, a exposição a desmetildiazepam também tende a aumentar.

O metabólito primário de idelasibe é um inibidor forte de CYP3A4 e aumenta as concentrações séricas de diazepam de forma que a redução da dose pode ser considerada.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Os psicoestimulantes modafinil e armodafinil induzem CYP3A4 e inibem CYP2C19, podendo prolongar a eliminação de diazepam e causar sedação excessiva.

Indutores enzimáticos

Rifampicina é um potente indutor do CYP3A4 e também tem um significativo efeito acelerador na via de CYP2C19. Quando administrada a 600 mg por dia, durante 7 dias, a depuração de diazepam aumentou 4,3 vezes e a ASC diminuiu em 77%. Também foi observada redução significativa na exposição a todos os metabólitos de diazepam. Duplicar a dose diária da rifampicina não aumentou o seu efeito.

A carbamazepina é um indutor conhecido de CYP3A4, acelerando a eliminação (aumento da depuração e meia-vida reduzida) de diazepam em 3 vezes, enquanto aumenta as concentrações de desmetildiazepam.

Alimentos e antiácidos

Alimentos e antiácidos podem reduzir a taxa, mas não diminuirão a extensão da absorção dos comprimidos de diazepam. Isso pode levar a efeitos atenuados após uma única dose, mas não influenciar as concentrações no estado de equilíbrio durante a terapia com múltiplas doses.

As drogas procinéticas aumentam a taxa de absorção de diazepam.

A metoclopramida intravenosa, mas não oral, aumenta a taxa de absorção de diazepam e aumenta a concentração máxima alcançada após a administração oral.

Os narcóticos (morfina, petidina) diminuem a taxa de absorção e o pico de concentração em administrações orais de diazepam.

Efeitos de diazepam na farmacocinética de outros medicamentos

Diazepam não é considerado um indutor ou inibidor de enzimas metabolizadoras. No entanto, podem ocorrer algumas interações com outros medicamentos em que o diazepam é a causa da interação.

A terapia com fenitoína foi associada com maiores concentrações e aumento de intoxicação por fenitoína quando combinada com diazepam. No entanto alguns estudos não encontraram nenhuma interação ou mesmo baixas concentrações plasmáticas de fenitoína quando co-administrada com diazepam.

Interação farmacodinâmica fármaco-fármaco (FFI)

O álcool deve ser evitado em pacientes que recebem **RELAPAX** (vide item “Advertências e precauções”). Efeitos aumentados, como sedação e depressão cardiorrespiratória, também podem ocorrer quando o **RELAPAX** é coadministrado com depressores de atuação central, incluindo o álcool (vide item “Superdose”).

Existem vários relatos de hipotensão grave, depressão respiratória ou perda da consciência em pacientes sob tratamento combinado com clozapina e benzodiazepínicos, incluindo diazepam.

Efeitos aditivos depressivos no sistema nervoso central são esperados ao combinar fenotiazinas e benzodiazepínicos. Sedação, depressão respiratória e obstrução das vias aéreas foram relatadas com o uso combinado de levopromazina e diazepam. Os efeitos aditivos de olanzapina e diazepam na sedação e hipotensão ocorrem na ausência de uma interação farmacocinética. Não é recomendado uso parenteral concomitante.

Diazepam aumenta os efeitos subjetivos de opioides da metadona, Diazepam também aumenta os efeitos da metadona sobre o diâmetro da pupila e sobre a sedação e também causa uma perda significativa no tempo de reação em comparação com a metadona sozinha. Não ocorre interação farmacocinética entre os dois medicamentos.

Foi observada perda reversível do controle da doença de Parkinson em alguns pacientes tratados com levodopa combinada com diazepam. Isso pode ser causado pela diminuição dos níveis de dopamina estriatal.

As xantinas teofilina e cafeína antagonizam os efeitos sedativos e possivelmente ansiolíticos de diazepam parcialmente através do bloqueio dos receptores de adenosina.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

O pré-tratamento com diazepam altera a farmacodinâmica e a farmacocinética da cetamina anestésica. A n-desmetilação de cetamina foi inibida, resultando em aumento da meia-vida e do tempo de sono induzido por cetamina. Na presença de diazepam, é necessária uma concentração reduzida de cetamina para obter a anestesia adequada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RELAPAX deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

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. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **RELAPAX** possuem formato circular. Os comprimidos de 5 mg são de cor amarelo e os de 10 mg são de cor branco, sendo ambos sectado, chanfrado e isento de partículas estranhas.

RELAPAX não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros comprimidos.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral: para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose apropriada eficaz para a condição particular.

Doses orais usuais para adultos: dose inicial: 5 -10 mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5 - 20 mg/dia. Cada dose oral para adultos não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Duração do tratamento: a duração do tratamento deve ser a menor possível (vide item “Abuso e dependência”). O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder dois a três meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além desse limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que ele terá duração limitada e explicar como a dose será progressivamente reduzida.

Além disso, é importante que o paciente seja alertado sobre a possibilidade do fenômeno de rebote, para minimizar a ansiedade sobre tais sintomas, caso eles ocorram durante a retirada. Existem evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração, o fenômeno de retirada pode se manifestar no intervalo entre as doses, especialmente quando a posologia é alta. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam, é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais

Uso geriátrico



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Dosagem para pacientes idosos: A dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos (vide item “Advertências e Precauções – Uso Geriátrico”). Esses pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdose causada pelo acúmulo (vide item “Características Farmacológicas”).

Insuficiência hepática: Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com RELAPAX (vide item “Contraindicações”). Em pacientes cuja insuficiência hepática é leve ou moderada, a menor dose possível deve ser administrada.

RELAPAX deve ser administrado por via oral.

Os comprimidos de 5 e 10 mg podem ser partidos. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 60 dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência pós-comercialização

Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e fraqueza muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada. Esses efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, disartria, fala enrolada, dor de cabeça, tremores, tontura, diminuição do estado de alerta. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Distúrbios psiquiátricos: reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, desorientação, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais conhecidos. Esses efeitos são mais prováveis em crianças e idosos e, caso ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Estado confusional, distúrbios emocionais e de humor, depressão e alterações na libido.

O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes que recebem tratamento prolongado e/ou com doses elevadas e, particularmente, em pacientes predispostos com antecedentes pessoais de alcoolismo ou abuso de drogas. Uma vez que a dependência física aos benzodiazepínicos se desenvolve, a descontinuação do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de abstinência ou fenômeno de rebote (vide item “Abuso e dependência”).

Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos em usuários de múltiplas drogas (vide item “Abuso e dependência”).

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

Distúrbios gastrintestinais: náuseas, boca seca ou hipersalivação, constipação e outros distúrbios gastrintestinais.

Distúrbios oculares: diplopia, visão turva.

Distúrbios vasculares: hipotensão, depressão circulatória.

Exames: frequência cardíaca irregular, transaminases aumentadas muito raramente, aumento da fosfatase alcalina sanguínea.

Distúrbios renais e urinários: incontinência, retenção urinária.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações cutâneas.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória, incluindo insuficiência respiratória.

Distúrbios hepatobiliares: muito raramente icterícia.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Superdose de **RELAPAX** raramente resulta em risco à vida se o medicamento for administrado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma.

O coma, se ocorrer, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais graves em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitorização dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídas conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

A absorção adicional deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em uma a duas horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas em 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 levar em consideração o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. Flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extrema cautela 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 desse medicamento.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.0715.0030

Registrado e produzido por:

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Miguel Giudicissi, 134 – Jandira – São Paulo

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

SAC 0800-7706632

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/04/2026.



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda



RECICLÁVEL



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula			
Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/01/2015	0038091/15-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2015	0038091/15-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12		1ª submissão	VP/VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500
15/01/2015	0385905/15-6	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	15/01/2015	0385905/15-6	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade		Inclusão da frase conforme Resolução RDC 58/2014	VP/VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500
11/11/2016	2482326/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2016	2482326/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		III – Dizeres legais (alteração do Responsável Técnico)	VP/VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

19/01/2018	0067123/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2018	0067123/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		1 - Identificação do medicamento 2 - Resultados de Eficácia 3 - Características farmacológicas 4 - Contraindicações 5 - Advertências e precauções 6 - Interações medicamentosas 8 - Posologia e modo de usar 9 - Reações adversas 10 – Superdose	VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500
04/12/2020	4288041/20-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	4288041/20-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		9. Reações Adversas	VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

26/03/2025	0415272/25-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/03/2025	0415272/25-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		3 - Características farmacológicas 5 - Advertências e precauções 6 - Interações medicamentosas 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento 8 - Posologia e modo de usar 9 - Reações adversas 10 - Superdose III - Dizeres Legais (Alteração de Responsável Técnico e Endereço)	VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500
13/04/2025	0357282264	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/04/2025	0357282264	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		I - Identificação do medicamento 4 - Contraindicações 5 - Advertências e precauções 7 - Posologia e modo de usar 8 - Posologia e modo de usar III - Dizeres Legais	VPS	5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 500



Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda

10/06/2026		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2026		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		I - Identificação do medicamento 1 - Indicações 3 - Características farmacológicas 5 - Advertências e precauções 10 - Superdose III - Dizeres Legais		5 mg com ct env kraft poliet x 20 5 mg com ct env kraft poliet x 30 5 mg com ct env kraft poliet x 500 10 mg com ct env kraft poliet x 20 10 mg com ct env kraft poliet x 30 10 mg com ct env kraft poliet x 500