

Valium® Roche

diazepam

ANSIOLÍTICO E MIORRELAXANTE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Valium® / Valium® injetável

Nome genérico: diazepam

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações

Comprimidos 5 ou 10 mg. USO ORAL. Caixas com 20 e 30 comprimidos.

Solução injetável para uso i.v. ou i.m. - caixas com 50 ampolas de 10 mg/2mL

Valium® comprimidos: USO ADULTO

Valium® injetável: USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Composição Valium® comprimidos

Ingrediente ativo: 7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona (diazepam).

Excipientes:

Valium® 5 mg: lactose, amido de milho, óxido de ferro amarelo e estearato de magnésio.

Valium® 10 mg: lactose, amido de milho, indigocarmin e estearato de magnésio.

Composição Valium® injetável

Ingrediente ativo: cada ampola contém 10 mg de 7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina -2-ona (diazepam).

Excipientes: benzoato de sódio, ácido benzóico, propilenoglicol, álcool absoluto, álcool benzílico e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar o seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O **Valium®** pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepinas. O produto existe sob a forma de comprimidos e solução para injeção, sendo esta última de uso restrito a hospitais. Sua substância ativa é o diazepam.

Valium[®] é um sedativo e também exerce um efeito contra ansiedade, contra convulsões e é relaxante muscular. Após injeção intramuscular ou intravenosa, o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do medicamento, fato este útil quando o produto é usado antes de cirurgias e outros procedimentos médicos.

A ação do produto se faz sentir após cerca de 20 minutos de sua administração.

Somente o médico sabe a dose ideal de **Valium**[®] para o seu caso. Siga as suas recomendações. Não mude as doses por conta própria.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Valium[®] comprimidos ou injetável só deve ser utilizado quando prescrito por seu médico.

Valium comprimidos[®] está indicado apenas para pessoas adultas, 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 **Valium**[®] é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade, como ocorre na paralisia cerebral e paralisia das pernas, assim como em outras doenças do sistema nervoso.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, incapacitantes ou para dores extremas.

Valium injetável[®] está indicado em pacientes adultos e pediátricos, sendo utilizado exclusivamente em ambiente hospitalar ou locais com recursos médicos apropriados. É indicado como sedativo antes de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos ou intervenções tais como: reversão de parada cardíaca, cateterismo cardíaco, endoscopia, exames radiológicos, pequenas cirurgias, redução de fraturas, biópsias, curativos em queimados, etc., com o objetivo de aliviar a tensão, ansiedade ou o estresse agudo e para diminuir a lembrança de tais procedimentos. É igualmente útil no pré-operatório de pacientes ansiosos e tensos.

Além disso, **Valium**[®] injetável é usado no tratamento de doenças do sistema nervoso, e outras condições médicas em pacientes internados.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Você não deverá tomar se for alérgico ao **Valium**[®].

Valium[®] não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) aos benzodiazepínicos ou pacientes dependentes de depressores do SNC inclusive o álcool, exceto, neste último caso, quando utilizado para o tratamento de sintomas agudos de abstinência.

Deve-se evitar o uso em pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Aconselha-se precaução especial ao se administrar **Valium**[®] a pacientes com *Miastenia Gravis* devido ao relaxamento muscular pré-existente.

Valium[®] deve ser evitado em pacientes com insuficiência respiratória severa e síndrome da apnéia do sono.

Quando existe insuficiência cardio-respiratória, deve-se lembrar que sedativos como o **Valium**[®] podem acentuar a depressão respiratória. Entretanto, o efeito sedativo, pode, ao contrário, ser benéfico ao reduzir o esforço respiratório de certos pacientes. Na hipercapnia crônica grave (que é uma doença que envolve alteração das reservas alcalinas no sangue), o **Valium**[®] só pode ser administrado se os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.

Os benzodiazepínicos não são recomendados para o tratamento primário de doença psicótica.

Benzodiazepínicos não devem ser usados sozinhos para tratar depressão ou ansiedade associada a depressão, pois poderá ocorrer suicídio nestes pacientes.

Advertências e Precauções

Pacientes sob uso de **Valium**[®] devem ser alertados sobre o consumo concomitante de bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos indesejáveis de ambas as drogas. Benzodiazepínicos devem ser usados com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O uso concomitante de barbituratos, álcool ou outros agentes depressores do sistema nervoso central, aumenta a depressão cardiorrespiratória, com risco aumentado da ocorrência de apnéia.

São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória, devido ao risco de depressão respiratória.

Devem ser usadas pequenas doses em pacientes idosos e debilitados.

Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento da função renal ou hepática.

Efeitos na capacidade de dirigir ver item “Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas”.

Devem ser observados os cuidados de dependência, retirada e ansiedade rebote no item “Abuso e Dependência”

Reações psiquiátricas e “paradoxais”: Reações psiquiátricas como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isto ocorre, deve-se descontinuar o uso da droga. Estes efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Amnésia: Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada (esquecimento de fatos recentes). Esta pode ocorrer com o uso de doses terapêuticas, com aumento do risco em doses maiores. Estes efeitos podem estar associados com comportamento inadequado.

Tolerância: Pode ocorrer alguma redução na resposta aos efeitos, após uso repetido de **Valium**[®] por período prolongado.

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 seu médico, pois **Valium**[®] comprimidos possui lactose em sua composição.

Abuso e Dependência

Dependência: O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também nos pacientes predispostos, com história de abuso de drogas ou álcool.

Abstinência: quando ocorre dependência, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Podem ocorrer dor de cabeça, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, sintomas como despersonalização, desrealização, aumento da sensibilidade auditiva, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e contato físico, alucinações ou convulsões.

Ansiedade de rebote: pode ocorrer uma síndrome transitória com os mesmos sintomas que levaram ao tratamento com **Valium**[®]. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, 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.

Grupos especiais

Pacientes idosos

Se você tem mais de 60 anos, sua sensibilidade ao **Valium**[®] é maior do que a de pessoas mais jovens. É possível que seu médico tenha receitado uma dose menor e lhe tenha solicitado para observar como reage ao tratamento. Assegure-se de que você está seguindo estas instruções.

Principais interações medicamentosas

Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com **Valium**[®]. O álcool intensifica o efeito do **Valium**[®] e isto pode ser prejudicial. Não use e não misture remédios por conta própria.

Valium[®] pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando são administrados concomitantemente.

Informe o seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou substâncias mencionados a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula do **Valium**[®]:

- qualquer outro medicamento para doenças do sistema nervoso, incluindo tranqüilizantes, sedativos, medicamentos para dormir, medicamentos contra convulsões, entre outros.
- medicamentos para doenças do estômago: cimetidina e omeprazol,
- antimicóticos (ou antifúngicos) administrados por via oral como o cetoconazol.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. O **Valium**[®] passa para o leite materno, podendo causar sonolência e prejudicar a sucção da criança.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Durante o tratamento com **Valium**[®] o paciente não deve dirigir ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Sedação, amnésia, diminuição da concentração e alteração da função muscular podem afetar negativamente a habilidade para dirigir e operar máquinas. Antes de receber **Valium**[®] injetável, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação.

Valium[®] comprimidos é contra-indicado na faixa etária de 0 a 12 anos.

Para Valium[®] injetável não há contra-indicação relativa a faixas etárias. Entretanto, lembramos que este medicamento é de uso restrito a hospitais.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Aspecto físico

Valium[®] comprimidos possuem formato cilíndrico biplanar e coloração azul claro a azul pálido (10 mg) e amarelo pálido (5 mg).

Valium[®] injetável está contido em ampolas de vidro incolor contendo líquido límpido, livre de partículas.

Características organolépticas

Valium[®] comprimidos não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros comprimidos.

Valium[®] injetável não possui características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outras soluções.

O conteúdo das ampolas é límpido. Quando armazenado de modo inadequado, o conteúdo pode se tornar turvo ou com separação de fases. Nesta eventualidade as ampolas não devem ser usadas.

Valium[®] só deve ser usado quando receitado por um médico.

Modo de usar o medicamento:

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido (não alcoólico). A solução injetável (que somente é disponível em locais adequados preparados para sua administração) deve ser usada conforme orientação fornecida aos profissionais de saúde.

Valium[®] comprimidos:

Dose Padrão:

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.

As doses orais usuais para adultos se iniciam com 5-10mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, o médico poderá recomendar doses de 5-20 mg/dia. Cada dose oral não deve normalmente ser superior a 10 mg.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais para facilitar a dosagem.

Duração do tratamento: A duração do tratamento deve ser a menor possível. O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o

tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder 2-3 meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além deste limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que 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 as doses são altas. No caso de benzodiazepínicos de longa duração, como o **Valium**[®], é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Valium[®] injetável

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. As doses usuais diárias recomendadas para adultos e adolescentes variam de 2 a 20 mg i.m. ou i.v., dependendo do peso corporal, indicação e gravidade dos sintomas. Em algumas indicações (tétano, por exemplo) podem ser necessárias doses mais elevadas.

A administração intravenosa de **Valium**[®] deve ser sempre **lenta** (0,5 - 1 mL/ minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apnéia (parada respiratória súbita); instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Instruções posológicas especiais

Idosos: Pacientes idosos devem receber doses menores. Estes pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdosagem devido ao acúmulo.

Crianças: a dose usual de **Valium**[®] injetável varia de 0,1-0,3 mg/kg por dia.

Benzodiazepínicos não devem ser dados a crianças sem confirmação cuidadosa da indicação. A duração do tratamento deve ser a menor possível.

Distúrbios do funcionamento do fígado: Pacientes com distúrbios do funcionamento do fígado devem receber doses menores.

O seu médico sabe o momento ideal para suspender o tratamento. Entretanto, lembre-se de que **Valium**[®] não deve ser tomado indefinidamente.

Se você toma **Valium**[®] em altas doses e interrompe o tratamento de repente, seu organismo pode reagir. Assim, após dois a três dias sem qualquer problema alguns dos sintomas que o incomodavam podem reaparecer espontaneamente. Não volte a tomar **Valium**[®]. Esta reação, da mesma maneira que surgiu, desaparece em dois ou três dias.

Para evitar este tipo de reação, seu médico pode recomendar que você reduza a dose regularmente durante vários dias, antes de suspender o tratamento.

Um novo período de tratamento com **Valium**[®] pode ser iniciado a qualquer momento, desde que por indicação médica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento é bem tolerado pela maioria dos pacientes, porém, informe seu médico:

se sentir sonolência, cansaço, relaxamento muscular e dificuldade para andar; se tiver pesadelos, sentir-se agitado, irritado ou agressivo.

O **Valium**[®] pode modificar reações que necessitem de muita atenção como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e relaxamento muscular em geral, estando relacionados com a dose administrada.

Efeitos colaterais pouco freqüentes: confusão mental, amnésia anterógrada (esquecimento de fatos recentes), constipação, depressão, diplopia (visão dupla), disartria (dificuldade para falar), cefaléia (dor de cabeça), hipotensão (pressão baixa), incontinência urinária, aumento ou diminuição da libido, náusea, secura na boca ou hipersalivação, manchas na pele, fala enrolada, tremor, retenção urinária, tonteira e distúrbios de acomodação visual; muito raramente podem ser observadas alterações nos exames de sangue para avaliar a função do fígado (transaminases e fosfatase alcalina), assim como icterícia (coloração amarelada da pele, e da parte branca dos olhos) .

Têm sido descritas reações paradoxais tais como: excitação aguda, ansiedade, distúrbios do sono e alucinações. Quando estes últimos ocorrem, o tratamento com

Valium[®] deve ser interrompido.

Com relação à dependência potencial e sintomas de abstinência, vide "Dependência".

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Sintomas

Superdose de benzodiazepínicos, em geral, se manifesta por depressão do sistema nervoso central, em graus variáveis, desde sonolência, confusão mental, ataxia (falta de coordenação motora), excitação, lentidão de movimentos, disartria (dificuldades na fala) e nistagmo (movimentos giratórios do globo ocular). Coma, hipotensão e depressão respiratória ocorrem ocasionalmente, mas são clinicamente tratáveis e reversíveis, se o **Valium**[®] tiver sido ingerido sozinho. Se ocorrer coma, 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 sérios em pacientes com doença respiratória.

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

Conduta

Os sinais vitais devem ser monitorados e medidas de suporte devem ser instituídas pelo médico. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

Uma absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 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, esta não deve ser considerada como uma medida de rotina.

Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Valium[®] injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), dentro do cartucho.

Valium[®] comprimidos deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinâmica

A substância ativa de **Valium**[®] faz parte do grupo dos benzodiazepínicos e possui propriedades ansiolíticas, sedativas, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos.

Sabe-se atualmente que tais ações são devidas ao reforço da ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o mais importante inibidor da neurotransmissão no cérebro.

Farmacocinética

Absorção

A substância ativa do **Valium**[®] é rápida e completamente absorvida após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30-90 minutos. Por via intramuscular, a absorção é igualmente completa embora nem sempre mais rápida que a administração oral.

Distribuição

O diazepam e seus metabólitos possuem alta ligação às proteínas plasmáticas (diazepam: 98%). Eles atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e são também encontrados no leite materno em concentrações que equivalem a aproximadamente um décimo da concentração sérica materna (Ver "Gravidez e Lactação"). O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,8 – 1,0 L/kg. A meia vida de distribuição é de até 3 horas.

Metabolismo

O diazepam é metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o nordiazepam, hidroxidiazepam e oxazepam.

Eliminação

O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de até 48 horas).

A meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) do metabólito ativo nordiazepam é de aproximadamente 100 horas, dependendo da idade e da função hepática. O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 70%), predominantemente sob a forma conjugada. O *clearance* de diazepam é de 20-30 mL/min.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

A meia-vida de eliminação pode ser prolongada no recém-nascido, nos idosos e nos pacientes com comprometimento hepático, devendo-se lembrar que a concentração plasmática pode, em consequência, demorar para atingir o estado de equilíbrio dinâmico ("steady-state").

Na insuficiência renal, a meia-vida do diazepam não é alterada.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico de diazepam oral foi estudado em várias espécies roedoras. Um 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.

Mutagenicidade

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.

Teratogenicidade

O 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. Por outro lado, esta droga não se mostrou teratogênica em 80 e 300 mg/kg/dia, em ratos, e em 20 e 50 mg/kg/dia, em coelhos (Ver "Gravidez e Lactação").

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 (Laughren et al, 1982; Hollister et al, 1981; Bowden & Fisher, 1980). Em estudo envolvendo 228 pacientes, duplo cego com placebo, o tratamento com diazepam na dose de 2 mg três vezes ao dia e 4 mg a noite foi superior ao placebo no alívio dos sintomas da ansiedade (Hesbacher et al, 1970).

Quando comparada ao diazepam, a terapêutica com alprazolam é igualmente eficaz no tratamento de ansiedade dos pacientes ambulatoriais (Davison et al, 1983; Rickels et al, 1983; Cohn, 1981; Aden & Thein, 1980; Fabre & McLendon, 1979). Entretanto, a incidência de sedação é com o alprazolam (Rickels, 1983a; Cohn, 1981; Aden & Thein, 1980).

O bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam como ansiolítico em pacientes com neurose de ansiedade (Carlier et al, 1974; De Geyter et al, 1975; Lapierre et al, 1978; Anon, 1984). Entretanto, há relatos que sugerem a superioridade do bromazepam (Fontaine et al, 1983; Anon, 1984). Acredita-se que o bromazepam é mais específico como ansiolítico quando comparado ao diazepam (Cherpillod & Hitz, 1976; Lapierre et al, 1978) e, portanto, mais eficaz.

A superioridade de eficácia do diazepam sobre a buspirona no tratamento de ansiedade crônica foi reportada por Jacobson et al em 1985 e Olajide & Lader em 1987.

Quanto ao lorazepam, alguns estudos indicam que a eficácia do diazepam é superior (Haider, 1971; Singh & Saxenia, 1974; Padron, 1974; Lawrence et al, 1974; Kasich, 1976) enquanto outros relatam a superioridade do lorazepam (Singh & Saxenia, 1974; Eaves et al, 1973; Scheliker, 1973).

Espasmos musculares:

A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por espasmo reflexo a patologia local como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose (De Lee Rockwood, 1980; Young & Delwaide, 1981) 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.

Sedação basal pré-procedimentos ou intervenções:

A administração de diazepam ou midazolam promove efeito sedativo eficaz em pacientes submetidos a cardioversão para taquiarritmia atrial. Sedação adequada foi atingida em 87 % dos pacientes que receberam diazepam e em 89% dos que foram tratados com midazolam. Entretanto, o tempo de despertar foi menor com o diazepam (Mitchell et al, 2003). Resultados similares foram demonstrados por Van Houten et al, 1998 em pacientes que receberam a medicação previamente à realização de endoscopia.

Ademais, a sedação com diazepam pode ser realizada pelo clínico, é custo-efetiva e permite que procedimentos como cardioversão sejam realizados mais prontamente (Pugh et al, 2001).

Em crianças, a administração de diazepam por via retal é eficaz como medicação pré-operatória (Eisenkraft et al, 1981).

Quanto à indução anestésica, a administração intravenosa de midazolam na dose de 0,15 miligrama/kilograma de peso (mg/kg) resulta em menor tempo de indução, menor incidência de apnéia, e redução da incidência de flebite quando comparada à administração de diazepam 0,25 mg/kg quando ambos os agentes foram utilizados como indutores anestésicos em pacientes gravemente doentes e de alto risco (Reitan & Soliman, 1983).

Delirium tremens – abstinência de álcool:

A administração de benzodiazepínicos é eficaz no tratamento da abstinência reduzindo a severidade e a incidência de convulsões e delírio (Mayo-Smith, 1997). Alguns clínicos preferem o diazepam devido a sua meia vida longa e a possibilidade de retirada mais branda (Peppers, 1996; Bird & Makela, 1994; Rosenbloom, 1986). O uso de alprazolam foi tão efetivo quanto o diazepam no tratamento da abstinência do álcool (Kolin & Linet, 1981).

Abstinência de Benzodiazepínicos:

A administração de diazepam para desintoxicação de pacientes com uso abusivo de outros benzodiazepínicos tem sido eficaz (Harrison et al, 1984).

Status epilepticus:

A administração intravenosa de diazepam é indicada para o controle inicial do *status epilepticus* e das convulsões recorrentes graves (Delgado-Escueta et al, 1982; Tutton, 1970; Nicol et al, 1969). O tratamento é administrado para o controle inicial das convulsões enquanto a dose de ataque de um agente anticonvulsivo esteja sendo administrada. Usualmente a dosagem em adultos é de 5 a 10 mg intravenoso na velocidade de até 5 mg/minuto (Browne, 1978; Josephson, 1974; Lombroso, 1974).

O tratamento em crianças também é eficaz. Em crianças a partir de 5 anos de idade a dose recomendada é de 1 mg a cada 2 a 5 minutos de acordo com a necessidade até no máximo 10 mg. Já em crianças menores de 5 anos e acima de 30 dias de idade a dose é de 0,2 a 0,5 mg a cada 2 a 5 minutos e não deve ultrapassar 5mg (Browne, 1978; Lombroso, 1974).

A infusão contínua de diazepam por via intravenosa também se mostrou efetiva no controle de estado epilético em crianças na unidade de terapia intensiva (Singhi et al, 1998).

Por outro lado, a administração de diazepam por via retal é igualmente eficaz e segura no tratamento de *status epilepticus* em crianças (Dieckmann, 1994).

Para o tratamento de *status epilepticus* o lorazepam é igualmente eficaz diazepam. Porém, o lorazepam apresenta efeito anti-convulsivo mais prolongado (12 a 24 horas versus 15 a 30 minutos, respectivamente) (Lowenstein & Alldredge, 1998). Ademais, em crianças entre 2 semanas a 18 anos, o uso de lorazepam intravenoso quando

comparado ao diazepam foi igualmente eficaz no controle das convulsões (Giang & McBride, 1988).

Referências Bibliográficas

- Laughren TP, Battey YW & Greenblatt DJ: Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:461-462.
- Hollister LE, Conley FK, Britt RH et al: Long-term use of diazepam. *JAMA* 1981; 246:1568-1570.
- Bowden CL & Fisher JG: Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. *South Med J* 1980; 73:1581-1584.
- 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.
- 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.
- Rickels D, Case WG, Downing RW et al: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983; 250:767-771.
- 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.
- Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1980; 41:245-248.
- 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.
- 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.
- Carlier L et al: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. *Ars Medici* 1974; 29:935-944.
- 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.
- Lapierre YD et al: *Curr Ther Res* 1978; 23:475.
- Anon: Bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. *J Roy Coll Gen Pract* 1984; 34:509-512.
- 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.
- Cherpillod C & Hitz F: Bromazepam (Lexotanil). Clinical trial and double-blind at different dosing with valium(R). *Praxis* 1976; 65:693-698
- Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ et al: Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985; 5:290-296.
- Olajide D & Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:148-152.

Haider I: A comparative trial of lorazepam and diazepam. *Br J Psychiatry* 1971; 119:599-600.

Singh AN & Saxenia B: A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr Ther Res* 1974; 16:149-162.

Padron C: Comparative clinical evaluation of lorazepam and diazepam. *Praxis* 1974; 63:494

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.

Kasich AM: Lorazepam in the management of anxiety associated with chronic gastrointestinal disease: a double-blind study. *Curr Ther Res* 1976; 19:292-306.

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.

Scheliker J: A comparison of lorazepam and diazepam in general practice. *Curr Med Res Opin* 1973; 1:269-271.

DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Curr Ther Res* 1980; 27:64-74.

Young RR & Delwaide PJ: Spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981; 304:96-99.

Mitchell AR, Chalil S, Boodhoo L et al: diazepam or midazolam for external DC cardioversion (the DORM Study). *Europace* 2003; 5(4):391-395.

Van Houten JS, Crane SA, Janardan SK et al: A randomized, prospective, double-blind comparison of midazolam (versed) and emulsified diazepam (dizac) for opioid-based, conscious sedation in endoscopic procedures. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:170-174.

Pugh PJ, Spurrell P, Kamalvand K et al: Sedation by physician with diazepam for DC cardioversion of atrial arrhythmias (letter). *Heart* 2001; 86:572-573.

Eisenkraft JB, Dimich I & Miller R: Ketamine-diazepam anaesthesia in a patient with carcinoid syndrome. *Anaesthesia* 1981; 36:881-885.

Reitan JA & Soliman IE: Comparison of midazolam and diazepam for induction of anesthesia in high-risk patients. *Anesthesiology* 1983; 59:A378.

Mayo-Smith: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997; 278:144-151.

Peppers MP: Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 1996; 16:49-58.

Bird RD & Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann Pharmacother* 1994; 28:67-71.

Rosenbloom AJ: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. *Am J Med* 1986; 8:901-904.

Kolin IS & Linet OI: Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. *J Clin Psychiatry* 1981; 42:169-174.

Harrison M, Busto U, Naranjo CA et al: diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:527-533.

Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM et al: Current concepts in neurology: management of *status epilepticus*. *N Engl J Med* 1982; 306:1337-1340.

Tutton JC: *Status epilepticus* treatment with diazepam. N Y J Med 1970; 70:2425-2428.

Nicol CF, Tutton JC & Smith BH: Parenteral diazepam in *status epilepticus*. Neurology 1969; 19:332-343.

Browne TR: Drug therapy reviews: drug therapy of *status epilepticus*. Am J Hosp Pharm 1978; 35:915-921.

Josephson DA: *Status epilepticus*. Am Fam Phys 1974; 10:168-173.

Lombroso CT: The treatment of status epilepticus. Pediatrics 1974; 53:536-540.

Singhi S, Banerjee S & Singhi P: Refractory *status epilepticus* in children: role of continuous diazepam infusion. J Child Neurol 1998; 13:23-26

Dieckmann RA: Rectal diazepam for prehospital pediatric *status epilepticus*. Ann Emerg Med 1994; 23:216-224.

Lowenstein DH & Alldredge BK: *Status epilepticus*. N Engl J Med 1998; 338(14):970-976.

Giang DW & McBride MC: Lorazepam versus diazepam for the treatment of *status epilepticus*. Pediatr Neurol 1988; 4:358-361.

3. INDICAÇÕES

Valium[®] comprimidos 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 **Valium[®]** é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devida a lesão dos interneurônios espinhais e supra-espinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, desabilitantes ou para dores extremas.

Valium[®] injetável está indicado para sedação basal antes de procedimentos terapêuticos ou intervenções tais como: cardioversão, cateterismo cardíaco, endoscopia, exames radiológicos, pequenas cirurgias, redução de fraturas, biópsias, curativos em queimados, etc., com o objetivo de aliviar a tensão, ansiedade ou o estresse agudo e para diminuir a lembrança de tais procedimentos. É igualmente útil no pré-operatório de pacientes ansiosos e tensos.

Em psiquiatria o **Valium[®]** é usado no tratamento de estados de excitação associados à ansiedade aguda e pânico assim como na agitação motora e no *delirium tremens*.

O **Valium[®]** está indicado no tratamento agudo do *status epilepticus* e outros estados convulsivos (tétano). Caso o **Valium[®]** seja considerado para o tratamento da eclâmpsia, há necessidade de avaliar os possíveis riscos para o feto e os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

O **Valium[®]** é útil como adjuvante no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumatismos localizados (ferimento, inflamação). Pode igualmente ser usado no tratamento da espasticidade devida a lesão dos neurônios intermediários espinhais e supra-espinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome de "stiff-man".

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Valium[®] comprimidos não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave, síndrome da apnéia do sono, *Miastenia Gravis*, ou dependentes de depressores do SNC inclusive o álcool, exceto, neste último caso, quando utilizado para o tratamento de sintomas agudos de abstinência.

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 nestes pacientes.

Valium[®] injetável não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos e a pacientes dependentes de outras drogas, inclusive álcool, exceto neste último caso, quando utilizado para o tratamento dos sintomas agudos de abstinência (vide adiante).

Evitar o uso em pacientes que apresentem glaucoma de ângulo estreito.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação:

Valium[®] injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), dentro do cartucho.

Valium[®] comprimidos deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Modo correto do preparo:

Compatibilidade com soluções de infusão: O **Valium**[®] permanece estável em solução de glicose a 5% ou 10% ou em solução isotônica de cloreto de sódio, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de soluto (mínimo 250 mL), utilizando a mistura após o preparo.

Incompatibilidades

Atenção: Administrar a solução injetável separadamente, pois ela é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).

Manuseio e aplicação:

A administração intravenosa de **Valium**[®] deve ser sempre **lenta** (0,5 - 1 mL/ minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apnéia; instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido (não alcoólico).

Via de administração:

Valium[®] injetável deve ser aplicado por via injetável intramuscular ou intravenosa.

Valium[®] comprimidos deve ser administrado por via oral.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. POSOLOGIA

Valium[®] comprimidos

Dose Padrão: 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: 5-10mg. Dependendo da gravidade dos sintomas, 5-20 mg/dia. Cada dose oral não deve normalmente ser superior a 10 mg.
Duração do tratamento: A duração do tratamento deve ser a menor possível. O paciente deve ser reavaliado regularmente quanto à necessidade de se continuar o tratamento, especialmente no paciente assintomático. O tratamento não deve exceder 2-3 meses, incluindo o período de retirada progressiva. A extensão além deste limite poderá ser feita após reavaliação da situação. É útil informar ao paciente quando o tratamento for iniciado que 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 **Valium**[®], é importante prevenir quando se trocar para um benzodiazepínico de curta duração, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.

Instruções para dosagens especiais

Idosos: Pacientes idosos devem receber doses menores. Estes pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdosagem devido ao acúmulo.

Crianças: 0,1-0,3 mg/kg por dia. Benzodiazepínicos não devem ser dados a crianças sem confirmação cuidadosa da indicação. A duração do tratamento deve ser a menor possível.

Distúrbios da função hepática: Pacientes com distúrbios hepáticos devem receber doses menores.

Valium[®] injetável

Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem doses mais elevadas.

As doses parenterais recomendadas para adultos e adolescentes variam de 2 a 20 mg i.m. ou i.v., dependendo do peso corporal, indicação e gravidade dos sintomas. Em algumas indicações (tétano, por exemplo) podem ser necessárias doses mais elevadas.

A administração intravenosa de **Valium**[®] deve ser sempre **lenta** (0,5 - 1 mL/ minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apnéia; instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Instruções posológicas especiais

Anestesiologia

Pré-medicação: 10 - 20 mg i.m. (crianças: 0,1 - 0,2 mg/kg), uma hora antes da indução anestésica.

Indução anestésica: 0,2 - 0,5 mg/kg i.v.

Sedação basal antes de procedimentos terapêuticos, diagnósticos ou intervenções: 10 - 30 mg i.v. (crianças: 0,1 - 0,2 mg/kg).

O melhor método para adaptar a posologia às necessidades de cada paciente consiste em se administrar dose inicial de 5 mg (1 mL), ou 0,1 mg/ kg, e doses subseqüentes de 2,5 mg a cada 30 segundos (ou 0,05 mg/kg) até que haja oclusão palpebral.

Ginecologia e obstetrícia

Eclâmpsia: durante a crise convulsiva: 10-20 mg i.v.; doses adicionais segundo as necessidades, por via i.v. ou gota/gota (até 100 mg/ 24 horas) (Com respeito à relação risco/benefício, vide "Indicações").

Tétano

Administrar 0,1 - 0,3 mg/kg i.v. a intervalos de 1 - 4 horas ou gota/gota (3 - 4 mg/kg/24 horas); simultaneamente a mesma dose pode ser administrada por sonda nasogástrica.

Estado de Mal Epiléptico

Administrar 0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (eventualmente gota/gota). Repetir, se necessário, após 10-15 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg/ 24 horas.

Estados de excitação

Ansiedade aguda, agitação motora, *delirium tremens*: dose inicial de 0,1-0,2 mg/kg i.v. Repetir intervalos de 8 horas até o desaparecimento dos sintomas agudos; a seguir, prosseguir o tratamento por via oral.

Atenção: Administrar a solução injetável separadamente, pois ela é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).

Perfusão: O **Valium**[®] permanece estável em solução de glicose a 5% ou 10% ou em solução isotônica de cloreto de sódio, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de soluto (mínimo 250 mL), utilizando a mistura após o preparo.

7. ADVERTÊNCIAS:

Valium[®] comprimidos:

Benzodiazepínicos devem ser usados com muita cautela em pacientes com história de alcoolismo ou dependência de drogas.

O uso concomitante de barbituratos, álcool ou outros agentes depressores do sistema nervoso central, aumenta a depressão cardiorrespiratória, com risco aumentado da ocorrência de apnéia.

São recomendadas doses menores para pacientes com insuficiência respiratória, devido ao risco de depressão respiratória.

Devem ser usadas pequenas doses em pacientes idosos e debilitados.

Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento da função renal ou hepática.

Efeitos na capacidade de dirigir ver item "Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas".

Reações psiquiátricas e "paradoxais": Reações psiquiátricas como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isto ocorre, deve-se descontinuar o uso da droga. Estes efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Amnésia: Deve-se ter em mente que os benzodiazepínicos podem induzir a amnésia anterógrada. Esta 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 **Valium**[®], por período prolongado. 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 seu médico, pois **Valium**[®] comprimidos possui lactose em sua composição.

Dependência: O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. É maior também nos pacientes predispostos, com história de abuso de drogas ou álcool.

Abstinência: quando ocorre dependência, a retirada abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Podem ocorrer cefaléia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietude, confusão e irritabilidade. Em casos graves, sintomas como despersonalização, desrealização, hiperacusia, dormência e sensibilidade nas extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e contato físico, alucinações ou convulsões.

Ansiedade de rebote: Uma síndrome transitória com sintomas que levaram ao tratamento com **Valium**[®] recorre com maior intensidade. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade, 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.

Valium[®] injetável:

Precaução especial ao se administrar **Valium**[®] a pacientes com *miastenia gravis* devido ao relaxamento muscular pré-existente.

Pacientes sob uso de **Valium**[®] 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.

Quando existe insuficiência cardiorrespiratória deve-se ter em mente que sedativos como o **Valium**[®] 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, o **Valium**[®] só deve ser administrado caso os benefícios potenciais superem os riscos.

Cuidados extremos devem ser tomados ao se administrar **Valium**[®] injetável, em especial por via i.v., a idosos, pacientes com doenças muito graves e aqueles com reserva pulmonar limitada, pois existe a possibilidade de ocorrer apnéia e/ou parada cardíaca.

O álcool benzílico presente, como excipiente na fórmula do **Valium**[®] injetável, pode provocar lesões irreversíveis no recém-nascido, principalmente em prematuros. Por isso, para estes pacientes o **Valium**[®] injetável só pode ser usado caso não sejam disponíveis outras alternativas terapêuticas.

Dependência: Pode ocorrer dependência quando da terapia com benzodiazepínicos. O risco é mais evidente em pacientes em uso prolongado, altas dosagens e particularmente em pacientes predispostos, com história de alcoolismo, abuso de drogas, forte personalidade ou outros distúrbios psiquiátricos graves.

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.

Abstinência: O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Nos casos menos graves, a sintomatologia da abstinência pode restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaléia e dificuldade para concentrar-se. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, tais como sudorese, espasmos muscular e abdominal, alterações na percepção e, mais raramente delírio e convulsões.

Na ocorrência de sintomas de abstinência, são necessários um acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada e adotado um esquema de retirada gradual.

Gravidez e lactação

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

Não foi estabelecida segurança para uso de diazepam durante a gravidez. O diazepam e seus metabólitos atravessam a barreira placentária. 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 maior incidência que os esperados na população não tratada. Benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez a menos que não exista outra alternativa mais segura. Antes de se administrar **Valium**® 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 a hipotensão, redução da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. Sintomas de abstinência no recém-nascido têm sido ocasionalmente descritos com esta classe terapêutica. São recomendados cuidados especiais quando o **Valium**® 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. Antes da decisão de administrar **Valium**® durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre - como deveria ocorrer sempre com outras drogas - os possíveis riscos para o feto devem ser comparados com os benefícios terapêuticos esperados para a mãe. Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está completamente desenvolvido no recém-nascido (especialmente nos prematuros).

Como **Valium**® passa para o leite materno, não deve ser administrado em pacientes que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Antes de receber **Valium**® injetável, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.

Pacientes idosos

Pacientes idosos devem receber doses menores. Estes pacientes devem ser acompanhados regularmente no início do tratamento para minimizar a dosagem e/ou frequência de administração, para prevenir superdosagem devido ao acúmulo.

Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isto ocorre, deve-se descontinuar o uso da droga. Estes efeitos são mais prováveis em idosos e crianças.

Portanto, em adultos acima de 60 anos a dose de **Valium**[®] deve ser determinada com cautela e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (ver Posologia).

Pacientes pediátricos

Os benzodiazepínicos não devem ser administrados em crianças sem confirmação cuidadosa da indicação. A duração do tratamento deve ser a menor possível.

Após administração de benzodiazepínicos em crianças e idosos foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e ataque.

Portanto, em crianças a dose deve ser determinada com cautela e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (ver Posologia).

Pacientes com Distúrbios da função hepática

Pacientes com distúrbios hepáticos podem apresentar meia vida de eliminação mais prolongada e por isso devem receber doses menores (ver Posologia).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso **Valium**[®] seja usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central, como os antipsicóticos/neurolépticos, tranqüilizantes/ ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos narcóticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos, deve-se lembrar que seus efeitos podem potencializar ou serem potencializados pelo **Valium**[®]. O uso simultâneo com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa. Existem estudos mostrando que a disponibilidade metabólica da fenitoína é afetada pelo diazepam.

A ingestão concomitante de álcool não é recomendada devido ao aumento do seu efeito sedativo.

Existe interação potencialmente relevante entre diazepam e os compostos que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente citocromo P-450 3A). Estudos indicam que estes compostos influenciam a farmacocinética do diazepam e podem aumentar e prolongar a sedação. Esta reação ocorre com cimetidina, cetoconazol, fluvoxamina, fluoxetina e omeprazol.

Existem relatos de que a eliminação metabólica de fenitoína é afetada pelo diazepam. Cisaprida pode levar ao aumento temporário de efeito sedativo dos benzodiazepínicos administrados via oral devido à absorção mais rápida.

Tem sido descrito que a administração concomitante de cimetidina (mas não ranitidina) retarda o *clearance* do diazepam. Por outro lado, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os efeitos colaterais mais comumente citados são: cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada.

Efeitos colaterais pouco freqüentes: confusão mental, amnésia anterógrada, depressão, diminuição do estado de alerta, diplopia, disartria, cefaléia, hipotensão, variações nos batimentos do pulso, depressão circulatória, parada cardíaca, incontinência urinária, aumento ou diminuição da libido, náusea, secura da boca ou hipersalivação, *rash* cutâneo, fala enrolada, tremor, retenção urinária, tonteira e distúrbios de acomodação visual; muito raramente podem ser observadas: elevação das transaminases e da fosfatase alcalina assim como icterícia.

Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inapropriado.

Reações psiquiátricas e “paradoxais”: Reações paradoxais como inquietude, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais podem ocorrer com o uso de benzodiazepínicos. Quando isto ocorre, deve-se descontinuar o uso da droga. Estes efeitos são mais prováveis em crianças e idosos.

Foi relatado um risco aumentado de quedas e fraturas em pacientes idosos usando benzodiazepínicos.

O uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. O risco é mais pronunciado em pacientes recebendo 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.

Tem sido relatado abuso de benzodiazepínicos.

Particularmente após administração intravenosa rápida, podem ocorrer: trombose venosa, flebite, irritação local, edema ou, menos freqüentemente, alterações vasculares. Veias de pequeno calibre não devem ser escolhidas para a administração, devendo-se evitar principalmente a administração intra-arterial e o extravasamento do medicamento.

A administração intramuscular pode ocasionar dores locais, acompanhadas em alguns casos, de eritema na região da aplicação; é relativamente comum hipersensibilidade dolorosa.

11. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo.

Ocasionalmente ocorrem coma, hipotensão e depressão respiratória; mas são clinicamente tratáveis e reversíveis se apenas o **Valium**® tiver sido ingerido. Se ocorrer coma, 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 sérios 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.

Uma absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 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, esta não deve ser considerada como uma medida de rotina.

Caso a depressão do Sistema Nervoso Central seja severa, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil (Lanexate[®]), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui uma meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil é contra-indicado na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil (Lanexate[®]) para maiores informações sobre o uso correto deste medicamento.

12. ARMAZENAGEM

Condições de conservação:

Valium[®] injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), dentro do cartucho.

Valium[®] comprimidos deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Estabilidade

O conteúdo das ampolas é límpido. Quando armazenado de modo inadequado, o conteúdo pode se tornar turvo ou com separação de fases. Nesta eventualidade as ampolas não devem ser usadas.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não use o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

MS-1.0100.0091

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira

CRF-RJ n° 4288

Fabricado por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações 0800 7720 289

www.roche.com.br

**Valium[®] injetável é produto de USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.**
Nº do lote, prazo de validade, data de fabricação: vide cartucho.
CDS 3.0A