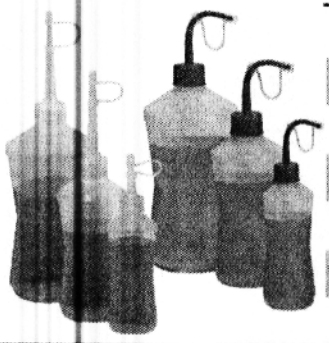
005822
Fls
Proc. Nº039/2024
ASS

Almotolia

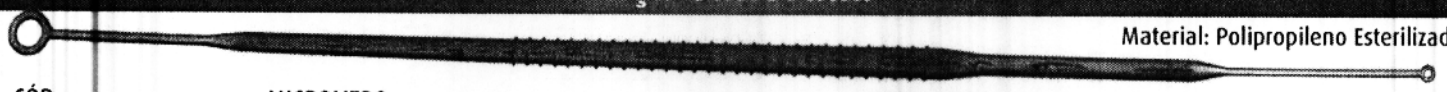
Material: polietileno Pacote com 12 Unidades

Vendida em pacotes com 12 unidades



CÓD	CAP	COR	BICO	CÓD	CAP	COR	BICO
0541-4	125 ml	MARROM	RETO	0542-4	125 ml	MARROM	CURVO
0903-0	250 ml	MARROM	RETO	0542-9	250 ml	MARROM	CURVO
0904-7	500 ml	MARROM	RETO	0544-1	500 ml	MARROM	CURVO
0540-9	125 ml	TRANSLÚCIDO	RETO	0542-6	125 ml	TRANSLÚCIDO	CURVO
0905-4	250 ml	TRANSLÚCIDO	RETO	0542-7	250 ml	TRANSLÚCIDO	CURVO
0906-1	500 ml	TRANSLÚCIDO	RETO	0544-2	500 ml	TRANSLÚCIDO	CURVO

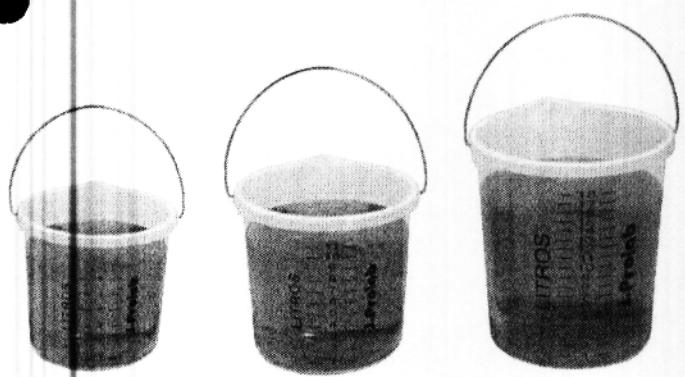
Alça Calibrada



Material: Polipropileno Esterilizadas

CÓD:	MICROLITRO	EMBALAGEM	COR
0509-1	10µl e 1µl	Pacote com 20 Unidades	AZUL

Balde Graduado





Material: Polipropileno
Divisão: 1 litro

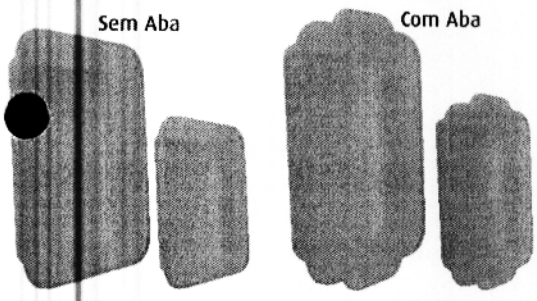
CÓD: 8100-5 Capacidade 20 Litros
Graduado até 18 litros
Com alça Metálica Galvanizada

CÓD: 8101-2 Capacidade: 12 Litros
Graduado até 11 litros
Com alça Metálica Galvanizada

CÓD: 8102-5 Capacidade 8 Litros
Graduado até 7 litros
Com alça Metálica Galvanizada

Bandejas

Material: Polipropileno Leitoso



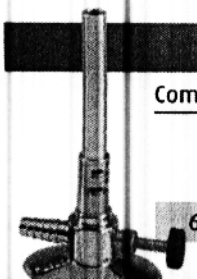
Sem Aba			Com Aba		
CÓD.	C L A	Cap. Litros	CÓD.	C L A	Cap. Litros
8110-4	30x20x07cm	3	8212-1	34x20x07 cm	3
8111-1	45x29x08 cm	7	8212-0	49x29x08 cm	7

Bastão

Material: polipropileno

CÓD.	DIÂMETRO	COMPRIMENTO
0027-3	10 mm	300 mm
0056-5	10 mm	400 mm
0485-3	16 mm	500 mm

Bico de Bunsen



Com registro, base zamake cromado, corpo em alumínio

CÓD.	ALTURA
6008-7	13,5 cm

Barrilete em PVC



CÓD.	CAPACIDADE	ALTURA/TAMPA	Ø TAMPA
8515-7	5 LITROS	43 cm	15 cm
8516-4	10 LITROS	46 cm	20 cm
8517-1	20 LITROS	43 cm	30 cm
8518-8	30 LITROS	55 cm	30 cm
8519-5	50 LITROS	56 cm	40 cm

hipolabor

005823
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

prednisona

Comprimidos

5 mg e 20 mg

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

prednisona
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Prednisona 5 mg – Embalagens com 500 comprimidos.
Prednisona 20 mg – Embalagens com 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de prednisona 5 mg contém:
prednisona.....5 mg
Excipientes: amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio.

Cada comprimido de prednisona 20 mg contém:
prednisona.....20 mg
Excipientes: amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A prednisona é indicada para o tratamento de várias doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides. O tratamento corticosteroide hormonal é complementar à terapia convencional.
Distúrbios endócrinos - Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (em conjunto com mineralocorticoides, se necessário); hiperplasia adrenal congênita, tireoidite não supurativa; hipercalcemia associada a câncer.
Distúrbios osteomusculares - Como tratamento complementar para administração por curto período na artrite reumatoide (para ajudar o paciente durante um episódio agudo ou exacerbação); osteoartrite (pós-traumática ou sinovite); artrite psoriática; espondilite anquilosante; artrite gotosa aguda; bursite aguda e subaguda; fibrosite; epicondilite; tenossinovite; miosite.
Doenças do colágeno - Durante exacerbação ou como tratamento de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico; cardite reumática aguda; polimiosite e dermatomiosite.
Doenças dermatológicas - Pênfigo; dermatite bolhosa herpetiforme; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungoide; psoríase grave; dermatite seborreica grave.
Distúrbios alérgicos - Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes não tratáveis com terapia convencional, como: rinite alérgica sazonal ou perene; pólipo nasal; asma brônquica (incluindo estado de mal asmático); dermatite de contato; dermatite atópica (neurodermatite); reações medicamentosas ou por soro.
Doenças oftálmicas - Processos inflamatórios e alérgicos, agudos e crônicos, envolvendo os olhos e anexos, como conjuntivite alérgica; ceratite; úlcera alérgica marginal da córnea; herpes-zoster oftálmico; irite e iridociclite; coriorretinite; inflamação do segmento anterior; uveíte posterior difusa e coroidite; neurite óptica; oftalmia do simpático.
Doenças respiratórias - Sarcoidose sintomática; síndrome de Loeffler, sem resposta aos tratamentos convencionais; beriliose; tuberculose pulmonar disseminada ou fulminante, quando acompanhada por quimioterapia antituberculosa apropriada.
Distúrbios hematológicos - Trombocitopenia idiopática e secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia; anemia hipoplástica congênita (eritroide).
Distúrbios neoplásicos - Como medicação paliativa no tratamento de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda em crianças.
Estados edematosos - Para induzir diurese ou remissão de proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devida a lúpus eritematoso.
Outros distúrbios - Meningite tuberculosa com bloqueio ou iminência de bloqueio subaracnoide, quando acompanhada concomitantemente por quimioterapia antituberculosa apropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico de prednisona comprimidos mostram que esse corticosteroide de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos.
Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da prednisona no tratamento de doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides.
Referências bibliográficas:
1. Martindale The Complete Drug Reference. 35th Edition. 2007. Sean C. Sweetman Eds. pp 1342-1366; 1389-1392
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition. International Edition. Joel G. Hardman and Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman Eds. The McGraw Hill Companies Inc. 2001. pp 533; 631; 644; 912; 1187; 1244; 1433-1457.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A prednisona é um esteroide adrenocortical sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides. Os glicocorticoides, tais como a prednisona, produzem intensos e diversos efeitos metabólicos e modificam a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos.
A prednisona proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides.
A prednisona possui leve atividade mineralocorticoide.
Farmacodinâmica
Embora os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides sejam bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos são incertos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glicocorticoides naturais (cortisona e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, como a prednisona, são usados principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.
A prednisona não possui atividade mineralocorticoide clinicamente significativa; é, portanto, inadequada como agente isolado no tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal.
Análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a prednisona, são eficazes quando administrados por via oral. A prednisona administrada oralmente é rapidamente convertida em prednisolona biologicamente ativa.
Farmacocinética
A prednisona é convertida em prednisolona no fígado. Essa reação é catalisada pela enzima tipo 1 da desidrogenase 11-betahidroxiesteroide, que funciona de modo redutor. Os níveis de prednisolona são mensuráveis meia hora após a administração oral de prednisona em humanos. Os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 a 3 horas, e a meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas. O metabolismo da prednisona em prednisolona ocorre

principalmente no fígado. Após a administração oral de prednisona em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, os níveis de prednisolona no soro foram significativamente menores do que aqueles observados em indivíduos normais.
Aparentemente, o nível de corticosteroide biologicamente efetivo é mais relacionado ao corticosteroide livre do que à concentração de corticosteroide total no plasma.
Nenhuma relação específica foi demonstrada entre o nível de corticoide no sangue (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, visto que os efeitos farmacodinâmicos dos corticoides geralmente persistem além do período dos seus níveis plasmáticos mensuráveis. Quando a meia-vida plasmática da prednisona é de aproximadamente 3 horas, a meia-vida biológica é de 12 a 36 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticoides foram determinadas por estudos essencialmente empíricos.
A teoria de que a supressão adrenal-pituitária-hipotalâmica pode ser minimizada se a dosagem de corticosteroide evitar a fase noturna sensitiva fornece uma base para administração de uma única dose matutina de prednisona em oposição a um quarto da dose diária total a cada 6 horas. Adicionalmente, uma vez que os efeitos da prednisona administrada oralmente pela manhã deixam de ser evidentes após 36 horas, esse corticosteroide pode ser recomendado para dosagens em dias alternados em pacientes que necessitam de doses de corticosteroide de manutenção por períodos prolongados.
Dados de estudos não clínicos
Toxicologia: doses orais elevadas de prednisona (≥ 5 g/kg) em ratos não causaram óbito.
Mutagenicidade e alterações da fertilidade: embora não tenham sido relatados estudos sobre efeitos mutagênicos induzidos pela prednisona, foram relatados resultados negativos em tais estudos realizados com a prednisolona. Os estudos sobre reprodução e fertilidade não foram realizados com a prednisona. Entretanto, um estudo de um ano realizado em cães, mostrou que doses orais elevadas de prednisolona impedem o estro cíclico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade à prednisona ou a outros corticosteroides ou a quaisquer componentes de sua fórmula.

005825
Fls
Proc. Nº 039/2024
ASS

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
Crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, foi relatada após administração de corticosteroides sistêmicos. Os corticosteroides só devem ser administrados a pacientes com suspeita ou identificação de feocromocitoma após uma avaliação apropriada de risco/benefício.
Poderão ser necessários ajustes posológicos durante remissões ou exacerbações da doença em tratamento, resposta individual ao tratamento e exposição do paciente a situações de estresse emocional ou físico, tais como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Poderá ser necessário monitoramento por um período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteroides.
Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante sua administração.
Quando os corticosteroides forem usados, poderá ocorrer baixa na resistência ou dificuldade em localizar a infecção.
O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior (especialmente em crianças), glaucoma com risco de lesão do nervo óptico, aumento do risco de infecções oculares secundárias por fungos ou vírus.
Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água, e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, exceto quando utilizados em altas doses. Deve-se considerar a possibilidade de dieta com restrição de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.
Os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola durante o tratamento com corticosteroides. Outras imunizações também deverão ser evitadas, principalmente em pacientes que estejam recebendo altas doses de corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. Entretanto, processos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, por exemplo, para a doença de Addison.
Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem ser orientados a evitar exposição à varicela ou ao sarampo e, se expostos, devem receber atendimento médico, principalmente no caso de crianças.
O tratamento com corticosteroides na tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é usado em associação com o esquema antituberculoso adequado.
Caso haja indicação de corticosteroide em tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, torna-se necessária a observação rigorosa, uma vez que pode ocorrer reativação da doença. Durante o tratamento prolongado com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Se a rifampicina for utilizada em um programa quimioprofilático, seu efeito intensificador do metabolismo hepático dos corticosteroides deverá ser considerado; o ajuste da dose do corticosteroide poderá ser requerido.
A menor dose possível de corticosteroides deve ser usada no controle da condição sob tratamento. Quando possível, a redução da dose deverá ser feita gradualmente.
Insuficiência secundária do córtex suprarrenal, induzida por medicamento, pode ser resultante da retirada muito rápida do corticosteroide, podendo ser minimizada mediante redução gradativa da dose. Tal insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação do tratamento; por essa razão, se ocorrer estresse durante esse período, a corticoterapia deverá ser reinstituída. Se o paciente já estiver fazendo uso de corticosteroide, a dose poderá ser aumentada. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar diminuída, deverão ser administrados concomitantemente sal e/ou mineralocorticoides.
O efeito dos corticosteroides é aumentado em pacientes com hipotireoidismo ou com cirrose.
Recomenda-se uso cauteloso em pacientes com herpes simples oftálmico pelo risco de perfuração da córnea.
Podem ocorrer transtornos psíquicos com o tratamento com corticosteroides. Os corticosteroides podem agravar condições preexistentes de instabilidade emocional ou tendências psicóticas.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em: colite ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração, abscesso ou outra infecção piogênica; diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose; e *miastenia gravis*.
Como as complicações provenientes do tratamento com corticosteroides estão relacionadas à dose e duração do tratamento, deve-se fazer uma avaliação de risco/benefício para cada paciente.
Considerando que a administração de corticosteroides pode alterar os índices de crescimento e inibir a produção espontânea de corticosteroides em lactentes e crianças, o crescimento e desenvolvimento desses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente se eles forem submetidos a tratamento prolongado.
A corticoterapia pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.
Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos (incluindo intranasais, inalatórios e intraoculares). Se o paciente apresentar sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliar as possíveis causas desses distúrbios visuais, os quais podem incluir: catarata, glaucoma ou doenças raras como a corioretinopatia central serosa (CCS), reportada após o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos.
Uso pediátrico
O crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças sob corticoterapia prolongada devem ser cuidadosamente acompanhados, uma vez que esses medicamentos podem alterar o crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides.
Uso durante a gravidez e lactação
Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uma vez que não existem estudos adequados sobre a reprodução humana e corticosteroides, o uso de prednisona em gestantes, mulheres no período de amamentação ou em idade fértil requer que os possíveis benefícios sejam avaliados em relação aos riscos potenciais para a mãe e para o feto ou o lactente.
Recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observados quanto aos sinais de hipoadrenalismo.

Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e também passam para o leite materno.
Foram relatados efeitos teratogênicos em ratos devidos à prednisona. Foi demonstrado que a prednisolona é teratogênica em camundongos, coelhos e hamsters. A malformação relatada predominantemente nos estudos sobre a prednisona e prednisolona foi a fenda palatina.
Devido ao fato dos corticosteroides atravessarem a barreira placentária, os filhos de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade da ocorrência rara de catarata congênita.
As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas diante da possibilidade de ocorrer insuficiência adrenal por estresse do parto.
Este medicamento pode causar doping.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Corticosteroides (incluindo prednisona) são metabolizados pela CYP3A4.
O uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina ou efedrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos.
A coadministração de prednisona com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, produtos que contenham cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir e cobicistate) pode levar ao aumento da concentração plasmática dos corticosteroides e possibilitar o aumento do risco de efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Deve-se considerar o benefício da coadministração *versus* esse risco potencial de efeitos sistêmicos, sendo que nos casos de risco, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides.
Pacientes em tratamento com corticosteroides e estrogênios devem ser observados em relação à exacerbação dos efeitos do corticosteroide.
O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletores de potássio pode intensificar a hipopotassemia. O uso de corticosteroides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou de intoxicação digitálica associada à hipopotassemia. Os corticosteroides podem potencializar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Deve-se acompanhar com exames laboratoriais (dosagem principalmente de potássio) todos os pacientes em tratamento com associação desses medicamentos.
O uso de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, podendo haver necessidade de reajustes posológicos.
Os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteroides ou do álcool, somados aos dos glicocorticoides, podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais.
Os corticosteroides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Nas hipoprotrombinemias, o ácido acetilsalicílico deverá ser usado com precaução, quando associado aos corticosteroides.
Quando os corticosteroides forem indicados para diabéticos, poderão ser necessários reajustes nas doses dos hipoglicemiantes.
O tratamento com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.
Interação com exames laboratoriais
Os corticosteroides podem alterar o teste de *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas e produzir resultados falso negativos.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 Cºa 30 ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é 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.
Prednisona 5 mg são comprimidos circulares levemente abaulados, sem vinco, brancos.
Prednisona 20 mg são comprimidos circulares levemente abaulados e vincados, brancos.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A prednisona deve ser administrada por via oral, com um pouco de líquido, pela manhã.
Posologia
As necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas, baseadas na doença específica, sua gravidade e na resposta do paciente ao tratamento.
A dose inicial de prednisona para adultos pode variar de 5 mg a 60 mg diários, dependendo da doença em tratamento. Em situações de menor gravidade, doses mais baixas deverão ser suficientes, enquanto que determinados pacientes necessitam de doses iniciais mais elevadas. A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe resposta clínica favorável.
Se, após um período razoável de tratamento, não ocorrer resposta clínica satisfatória, prednisona deverá ser descontinuado e outro tratamento apropriado deverá ser instituído.
A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 mg a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 mg a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal, por dia. Posologias para lactentes e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, em vez de se adotar rigidez estrita aos índices indicados para idade ou peso corporal.
Após observação de resposta favorável, deve-se determinar a dose adequada de manutenção mediante diminuição da dose inicial, realizada por pequenos decréscimos a intervalos de tempo apropriados, até que a menor dose para manter resposta clínica adequada seja obtida.
Caso ocorra um período de remissão espontânea em uma afecção crônica, o tratamento deverá ser descontinuado gradativamente.
Tratamento em dias alternados: A prednisona pode ser administrada, em regime de dias alternados, em pacientes que necessitem de tratamento prolongado, de acordo com o julgamento médico.
A exposição do paciente a situações de estresse não relacionado à doença básica sob tratamento pode demandar aumento da dose de prednisona. Em caso de descontinuação do medicamento, após tratamento prolongado, deve-se reduzir a dose gradualmente.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas a prednisona, que foram as mesmas relatadas para outros corticosteroides, são relativas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente, essas reações podem ser revertidas ou minimizadas pela redução da dose; esse procedimento é preferível à interrupção do tratamento com a droga.
Alterações hidroeletrolíticas: retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, retenção de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão.
Alterações osteomusculares: fraqueza muscular, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular; agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*; osteoporose; fraturas por compressão vertebral; necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero; fratura patológica de ossos longos; ruptura de tendão.
Alterações gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia; pancreatite; distensão abdominal; esofagite ulcerativa.
Alterações dermatológicas: retardo na cicatrização, atrofia cutânea, pele fina e frágil; petéquias e equimoses; eritema facial; sudorese excessiva; supressão da reação a testes cutâneos; reações como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.
Alterações neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento; vertigem; cefaleia.

Alterações endócrinas: irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença); redução da tolerância aos carboidratos; manifestação de *diabetes mellitus* latente; aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos.
Alterações oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia e visão turva.
Alterações metabólicas: balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.
Alterações psiquiátricas: euforia, alterações do humor; depressão grave com evidentes manifestações psicóticas; alterações da personalidade; hiperirritabilidade; insônia.
Outras: reações de hipersensibilidade ou anafilactoides e reações do tipo choque ou de hipotensão.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Superdose aguda com glicocorticoides, incluindo prednisona, não deve levar a situações de risco de morte. Exceto em doses extremas, é improvável que poucos dias de dose excessiva com glicocorticoides produzam resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, tais como em pacientes com *diabetes mellitus,* glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletores de potássio.
Tratamento: em caso de superdose, deve-se considerar a possibilidade de lavagem gástrica. Por outro lado, complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides, ou dos efeitos deletérios da doença básica ou concomitante, ou resultantes da interação medicamentosa, devem ser conduzidas apropriadamente. Deve-se manter o adequado consumo de líquidos e monitorar os eletrólitos no soro e urina, com atenção especial ao balanço de sódio e potássio. Deve-se tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1343.0213
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042



Registrado por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará – MG
CEP: 34.735-010
CNPJ: 19.570.720/0001-10

Produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/09/2023.

Rev.01

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/09/22	4752743/22 -1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/03/22	0811563/22-7	11198 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	06/06/22	- Dizeres legais - Composição	VPS	5 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 40 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 20 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 40 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500
10/10/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações; - Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão.ões; - Harmonização de texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	5 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 20 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500

FLS 005828
Proc. Nº 039/2024
Ass

hipolabor

BIS 5829
Proc. Nº 039/2024
Ass

prednisona

Comprimidos

5 mg e 20 mg

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

prednisona
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Prednisona 5 mg – Embalagens com 500 comprimidos.
Prednisona 20 mg – Embalagens com 500 comprimidos.

Fls 005830
Proc. Nº 039/2024
Ass

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de prednisona 5 mg contém:
prednisona.....5 mg
Excipientes: amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio.

Cada comprimido de prednisona 20 mg contém:
prednisona.....20 mg
Excipientes: amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A prednisona é indicada para o tratamento de várias doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides. O tratamento corticosteroide hormonal é complementar à terapia convencional.
Distúrbios endócrinos - Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (em conjunto com mineralocorticoides, se necessário); hiperplasia adrenal congênita, tireoidite não supurativa; hipercalcemia associada a câncer.
Distúrbios osteomusculares - Como tratamento complementar para administração por curto período na artrite reumatoide (para ajudar o paciente durante um episódio agudo ou exacerbação); osteoartrite (pós-traumática ou sinovite); artrite psoriática; espondilite anquilosante; artrite gotosa aguda; bursite aguda e subaguda; fibrosite; epicondilite; tenossinovite; miosite.
Doenças do colágeno - Durante exacerbação ou como tratamento de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico; cardite reumática aguda; polimiosite e dermatomiosite.
Doenças dermatológicas - Pênfigo; dermatite bolhosa herpetiforme; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungoide; psoríase grave; dermatite seborreica grave.
Distúrbios alérgicos - Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes não tratáveis com terapia convencional, como: rinite alérgica sazonal ou perene; pólipo nasal; asma brônquica (incluindo estado de mal asmático); dermatite de contato; dermatite atópica (neurodermatite); reações medicamentosas ou por soro.
Doenças oftálmicas - Processos inflamatórios e alérgicos, agudos e crônicos, envolvendo os olhos e anexos, como conjuntivite alérgica; ceratite; úlcera alérgica marginal da córnea; herpes-zoster oftálmico; irite e iridociclite; coriorretinite; inflamação do segmento anterior; uveíte posterior difusa e coroidite; neurite óptica; oftalmia do simpático.
Doenças respiratórias - Sarcoidose sintomática; síndrome de Loeffler, sem resposta aos tratamentos convencionais; beriliose; tuberculose pulmonar disseminada ou fulminante, quando acompanhada por quimioterapia antituberculosa apropriada.
Distúrbios hematológicos - Trombocitopenia idiopática e secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia; anemia hipoplástica congênita (eritroide).
Distúrbios neoplásicos - Como medicação paliativa no tratamento de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda em crianças.
Estados edematosos - Para induzir diurese ou remissão de proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devida a lúpus eritematoso.
Outros distúrbios - Meningite tuberculosa com bloqueio ou iminência de bloqueio subaracnoide, quando acompanhada concomitantemente por quimioterapia antituberculosa apropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico de prednisona comprimidos mostram que esse corticosteroide de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos.
Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da prednisona no tratamento de doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides.
Referências bibliográficas:
1. Martindale The Complete Drug Reference. 35th Edition. 2007. Sean C. Sweetman Eds. pp 1342-1366; 1389-1392
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition. International Edition. Joel G. Hardman and Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman Eds. The McGraw Hill Companies Inc. 2001. pp 533; 631; 644; 912; 1187; 1244; 1433-1457.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A prednisona é um esteroide adrenocortical sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides. Os glicocorticoides, tais como a prednisona, produzem intensos e diversos efeitos metabólicos e modificam a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos.
A prednisona proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides.
A prednisona possui leve atividade mineralocorticoide.
Farmacodinâmica
Embora os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides sejam bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos são incertos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glicocorticoides naturais (cortisona e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, como a prednisona, são usados principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.
A prednisona não possui atividade mineralocorticoide clinicamente significativa; é, portanto, inadequada como agente isolado no tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal.
Análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a prednisona, são eficazes quando administrados por via oral. A prednisona administrada oralmente é rapidamente convertida em prednisolona biologicamente ativa.
Farmacocinética
A prednisona é convertida em prednisolona no fígado. Essa reação é catalisada pela enzima tipo 1 da desidrogenase 11-betahidroxiesteroide, que funciona de modo redutor. Os níveis de prednisolona são mensuráveis meia hora após a administração oral de prednisona em humanos. Os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 a 3 horas, e a meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas. O metabolismo da prednisona em prednisolona ocorre

principalmente no fígado. Após a administração oral de prednisona em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, os níveis de prednisolona no soro foram significativamente menores do que aqueles observados em indivíduos normais.
Aparentemente, o nível de corticosteroide biologicamente efetivo é mais relacionado ao corticosteroide livre do que à concentração de corticosteroide total no plasma.
Nenhuma relação específica foi demonstrada entre o nível de corticoide no sangue (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, visto que os efeitos farmacodinâmicos dos corticoides geralmente persistem além do período dos seus níveis plasmáticos mensuráveis. Quando a meia-vida plasmática da prednisona é de aproximadamente 3 horas, a meia-vida biológica é de 12 a 36 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticoides foram determinadas por estudos essencialmente empíricos.
A teoria de que a supressão adrenal-pituitária-hipotalâmica pode ser minimizada se a dosagem de corticosteroide evitar a fase noturna sensitiva fornece uma base para administração de uma única dose matutina de prednisona em oposição a um quarto da dose diária total a cada 6 horas. Adicionalmente, uma vez que os efeitos da prednisona administrada oralmente pela manhã deixam de ser evidentes após 36 horas, esse corticosteroide pode ser recomendado para dosagens em dias alternados em pacientes que necessitam de doses de corticosteroide de manutenção por períodos prolongados.
Dados de estudos não clínicos
Toxicologia: doses orais elevadas de prednisona (≥ 5 g/kg) em ratos não causaram óbito.
Mutagenicidade e alterações da fertilidade: embora não tenham sido relatados estudos sobre efeitos mutagênicos induzidos pela prednisona, foram relatados resultados negativos em tais estudos realizados com a prednisolona. Os estudos sobre reprodução e fertilidade não foram realizados com a prednisona. Entretanto, um estudo de um ano realizado em cães, mostrou que doses orais elevadas de prednisolona impedem o estro cíclico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade à prednisona ou a outros corticosteroides ou a quaisquer componentes de sua fórmula.

0105831
Proc. Nº 039/2024
Ass.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
Crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, foi relatada após administração de corticosteroides sistêmicos. Os corticosteroides só devem ser administrados a pacientes com suspeita ou identificação de feocromocitoma após uma avaliação apropriada de risco/benefício.
Poderão ser necessários ajustes posológicos durante remissões ou exacerbações da doença em tratamento, resposta individual ao tratamento ou exposição do paciente a situações de estresse emocional ou físico, tais como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Poderá ser necessário monitoramento por um período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteroides.
Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante sua administração.
Quando os corticosteroides forem usados, poderá ocorrer baixa na resistência ou dificuldade em localizar a infecção.
O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior (especialmente em crianças), glaucoma com risco de lesão do nervo óptico, aumento do risco de infecções oculares secundárias por fungos ou vírus.
Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água, e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, exceto quando utilizados em altas doses. Deve-se considerar a possibilidade de dieta com restrição de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.
Os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola durante o tratamento com corticosteroides. Outras imunizações também deverão ser evitadas, principalmente em pacientes que estejam recebendo altas doses de corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. Entretanto, processos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, por exemplo, para a doença de Addison.
Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem ser orientados a evitar exposição à varicela ou ao sarampo e, se expostos, devem receber atendimento médico, principalmente no caso de crianças.
O tratamento com corticosteroides na tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é usado em associação com o esquema antituberculoso adequado.
Caso haja indicação de corticosteroide em tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, torna-se necessária a observação rigorosa, uma vez que pode ocorrer reativação da doença. Durante o tratamento prolongado com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Se a rifampicina for utilizada em um programa quimioprofilático, seu efeito intensificador do metabolismo hepático dos corticosteroides deverá ser considerado; o ajuste da dose do corticosteroide poderá ser requerido.
A menor dose possível de corticosteroides deve ser usada no controle da condição sob tratamento. Quando possível, a redução da dose deverá ser feita gradualmente.
Insuficiência secundária do córtex suprarrenal, induzida por medicamento, pode ser resultante da retirada muito rápida do corticosteroide, podendo ser minimizada mediante redução gradativa da dose. Tal insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação do tratamento; por essa razão, se ocorrer estresse durante esse período, a corticoterapia deverá ser reinstituída. Se o paciente já estiver fazendo uso de corticosteroide, a dose poderá ser aumentada. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar diminuída, deverão ser administrados concomitantemente sal e/ou mineralocorticoides.
O efeito dos corticosteroides é aumentado em pacientes com hipotireoidismo ou com cirrose.
Recomenda-se uso cauteloso em pacientes com herpes simples oftálmico pelo risco de perfuração da córnea.
Podem ocorrer transtornos psíquicos com o tratamento com corticosteroides. Os corticosteroides podem agravar condições preexistentes de instabilidade emocional ou tendências psicóticas.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em: colite ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração, abscesso ou outra infecção piogênica; diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose; e *miastenia gravis*.
Como as complicações provenientes do tratamento com corticosteroides estão relacionadas à dose e duração do tratamento, deve-se fazer uma avaliação de risco/benefício para cada paciente.
Considerando que a administração de corticosteroides pode alterar os índices de crescimento e inibir a produção espontânea de corticosteroides em lactentes e crianças, o crescimento e desenvolvimento desses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente se eles forem submetidos a tratamento prolongado.
A corticoterapia pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.
Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos (incluindo intranasais, inalatórios e intraoculares). Se o paciente apresentar sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliar as possíveis causas desses distúrbios visuais, os quais podem incluir: catarata, glaucoma ou doenças raras como a corioretinopatia central serosa (CCS), reportada após o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos.
Uso pediátrico
O crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças sob corticoterapia prolongada devem ser cuidadosamente acompanhados, uma vez que esses medicamentos podem alterar o crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides.
Uso durante a gravidez e lactação
Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uma vez que não existem estudos adequados sobre a reprodução humana e corticosteroides, o uso de prednisona em gestantes, mulheres no período de amamentação ou em idade fértil requer que os possíveis benefícios sejam avaliados em relação aos riscos potenciais para a mãe e para o feto ou o lactente. Recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observados quanto aos sinais de hipoadrenalismo.

Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e também passam para o leite materno.
Foram relatados efeitos teratogênicos em ratos devidos à prednisona. Foi demonstrado que a prednisolona é teratogênica em camundongos, coelhos e hamsters. A malformação relatada predominantemente nos estudos sobre a prednisona e prednisolona foi a fenda palatina.
Devido ao fato dos corticosteroides atravessarem a barreira placentária, os filhos de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade da ocorrência rara de catarata congênita.
As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas diante da possibilidade de ocorrer insuficiência adrenal por estresse do parto.
Este medicamento pode causar doping.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Corticosteroides (incluindo prednisona) são metabolizados pela CYP3A4.
O uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina ou efedrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos.
A coadministração de prednisona com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, produtos que contenham cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir e cobicistate) pode levar ao aumento da concentração plasmática dos corticosteroides e possibilitar o aumento do risco de efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Deve-se considerar o benefício da coadministração *versus* esse risco potencial de efeitos sistêmicos, sendo que nos casos de risco, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides.
Pacientes em tratamento com corticosteroides e estrogênios devem ser observados em relação à exacerbação dos efeitos do corticosteroide.
O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletores de potássio pode intensificar a hipopotassemia. O uso de corticosteroides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou de intoxicação digitálica associada à hipopotassemia. Os corticosteroides podem potencializar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Deve-se acompanhar com exames laboratoriais (dosagem principalmente de potássio) todos os pacientes em tratamento com associação desses medicamentos.
O uso de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, podendo haver necessidade de reajustes posológicos.
Os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteroides ou do álcool, somados aos dos glicocorticoides, podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais.
Os corticosteroides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Nas hipoprotrombinemias, o ácido acetilsalicílico deverá ser usado com precaução, quando associado aos corticosteroides.
Quando os corticosteroides forem indicados para diabéticos, poderão ser necessários reajustes nas doses dos hipoglicemiantes.
O tratamento com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.
Interação com exames laboratoriais
Os corticosteroides podem alterar o teste de *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas e produzir resultados falso negativos.

005832
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 C°a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é 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.
Prednisona 5 mg são comprimidos circulares levemente abaulados, sem vinco, brancos.
Prednisona 20 mg são comprimidos circulares levemente abaulados e vincados, brancos.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A prednisona deve ser administrada por via oral, com um pouco de líquido, pela manhã.
Posologia
As necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas, baseadas na doença específica, sua gravidade e na resposta do paciente ao tratamento.
A dose inicial de prednisona para adultos pode variar de 5 mg a 60 mg diários, dependendo da doença em tratamento. Em situações de menor gravidade, doses mais baixas deverão ser suficientes, enquanto que determinados pacientes necessitam de doses iniciais mais elevadas. A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe resposta clínica favorável.
Se, após um período razoável de tratamento, não ocorrer resposta clínica satisfatória, prednisona deverá ser descontinuado e outro tratamento apropriado deverá ser instituído.
A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 mg a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 mg a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal, por dia. Posologias para lactentes e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, em vez de se adotar rigidez estrita aos índices indicados para idade ou peso corporal.
Após observação de resposta favorável, deve-se determinar a dose adequada de manutenção mediante diminuição da dose inicial, realizada por pequenos decréscimos a intervalos de tempo apropriados, até que a menor dose para manter resposta clínica adequada seja obtida.
Caso ocorra um período de remissão espontânea em uma afecção crônica, o tratamento deverá ser descontinuado gradativamente.
Tratamento em dias alternados: A prednisona pode ser administrada, em regime de dias alternados, em pacientes que necessitem de tratamento prolongado, de acordo com o julgamento médico.
A exposição do paciente a situações de estresse não relacionado à doença básica sob tratamento pode demandar aumento da dose de prednisona. Em caso de descontinuação do medicamento, após tratamento prolongado, deve-se reduzir a dose gradualmente.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas a prednisona, que foram as mesmas relatadas para outros corticosteroides, são relativas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente, essas reações podem ser revertidas ou minimizadas pela redução da dose; esse procedimento é preferível à interrupção do tratamento com a droga.
Alterações hidroeletrolíticas: retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, retenção de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão.
Alterações osteomusculares: fraqueza muscular, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular; agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*; osteoporose; fraturas por compressão vertebral; necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero; fratura patológica de ossos longos; ruptura de tendão.
Alterações gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia; pancreatite; distensão abdominal; esofagite ulcerativa.
Alterações dermatológicas: retardo na cicatrização, atrofia cutânea, pele fina e frágil; petéquias e equimoses; eritema facial; sudorese excessiva; supressão da reação a testes cutâneos; reações como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.
Alterações neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento; vertigem; cefaleia.

Alterações endócrinas: irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença); redução da tolerância aos carboidratos; manifestação de *diabetes mellitus* latente; aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos.
Alterações oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia e visão turva.
Alterações metabólicas: balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.
Alterações psiquiátricas: euforia, alterações do humor; depressão grave com evidentes manifestações psicóticas; alterações da personalidade; hiperirritabilidade; insônia.
Outras: reações de hipersensibilidade ou anafilactoides e reações do tipo choque ou de hipotensão.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sintomas: Superdose aguda com glicocorticoides, incluindo prednisona, não deve levar a situações de risco de morte. Exceto em doses extremas, é improvável que poucos dias de dose excessiva com glicocorticoides produzam resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, tais como em pacientes com *diabetes mellitus,* glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletores de potássio.
Tratamento: em caso de superdose, deve-se considerar a possibilidade de lavagem gástrica. Por outro lado, complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides, ou dos efeitos deletérios da doença básica ou concomitante, ou resultantes da interação medicamentosa, devem ser conduzidas apropriadamente. Deve-se manter o adequado consumo de líquidos e monitorar os eletrólitos no soro e urina, com atenção especial ao balanço de sódio e potássio. Deve-se tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1343.0213
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: nº 10.042



Registrado por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará – MG
CEP: 34.735-010
CNPJ: 19.570.720/0001-10

Produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/09/2023.

Rev.01

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/09/22	4752743/22 -1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/03/22	0811563/22-7	11198 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	06/06/22	- Dizeres legais - Composição	VPS	5 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 40 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 20 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 40 - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500
10/10/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações; - Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão.ões; - Harmonização de texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	5 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 20 MG: - COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500



005835
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

bissulfato de clopidogrel

Bula para Profissional de saúde

Comprimido revestido

75 mg

Eurofarma

Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bissulfato de clopidogrel

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

Fls 005836
Proc. Nº 039/2024
Ass

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 75 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
bissulfato de clopidogrel* ..... 97,88 mg
excipientes ** q.s.p. ..... 1 comprimido
* Equivalente à 75 mg de clopidogrel base.
**Excipientes: macrogol, manitol, celulose microcristalina, hiprolose, óleo vegetal hidrogenado e opadry II branco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O bissulfato de clopidogrel é indicado para a prevenção secundária dos eventos aterotrombóticos [infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular] em pacientes adultos que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.
Síndrome Coronária Aguda (SCA): Nos pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IAM sem onda Q), incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) (com ou sem colocação de *stent*), o bissulfato de clopidogrel demonstrou uma redução na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM ou AVC, assim como na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia refratária.
Para os pacientes com IM com elevação do segmento ST, clopidogrel mostrou reduzir a relação de morte por qualquer causa e a relação do desfecho combinado de morte, reinfarto ou AVC.

O bissulfato de clopidogrel 75 mg é indicado em adultos para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos em:

Fibrilação atrial

Em pacientes com fibrilação atrial (FA) que possuem pelo menos um fator de risco para eventos vasculares e que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) [ex. risco específico de hemorragia, avaliação médica de que o paciente é incapaz de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional) ou que o uso de AVK é inapropriado], bissulfato de clopidogrel é indicado em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC). O bissulfato de clopidogrel em combinação com AAS demonstrou reduzir a taxa do desfecho combinado de AVC, infarto do miocárdio (IM), embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central, ou morte vascular, basicamente devido à redução de AVC (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).
Em pacientes com fibrilação atrial com risco aumentado para eventos vasculares, que podem fazer uso de terapia com AVK, estes demonstraram ter um benefício clínico melhor que o AAS isoladamente ou em combinação com clopidogrel na redução de AVC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência clínica para a eficácia de clopidogrel é derivada de cinco estudos duplo-cegos envolvendo mais de 88.000 pacientes: o estudo CAPRIE [clopidogrel vs. ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com risco de eventos isquêmicos], uma comparação de clopidogrel com AAS, e o estudo CURE (clopidogrel na angina instável para prevenir eventos isquêmicos recorrentes), o CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como terapia de reperfusão adjuntivo-trombólise no IM) e os estudos COMMIT/CCS-2 (estudo de clopidogrel e metoprolol no IM/segundo estudo cardíaco chinês) e o estudo ACTIVE-A (estudo do clopidogrel com irbesartana na prevenção de eventos vasculares na fibrilação atrial) comparando clopidogrel com placebo, ambos administrados em associação com AAS e outra terapia padrão.

Infarto do Miocárdio (IM) Recente, Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Doença Arterial Periférica (DAP) Estabelecida

O estudo CAPRIE (CAPRIE *Steering Committee*, 1996) incluiu 19.185 pacientes e comparou clopidogrel (75 mg/dia) com AAS (325 mg/dia). Os pacientes randomizados apresentavam: 1) IM recente (até 35 dias), 2) AVC isquêmico recente (até 6 meses) com ao menos uma semana de sinais neurológicos residuais ou 3) DAP estabelecida. Os pacientes receberam tratamento randomizado por, em média, 1,6 anos (máximo de 3 anos). O resultado primário do estudo foi o tempo para primeira ocorrência de novo AVC isquêmico (fatal ou não), novo IM (fatal ou não) ou outro óbito vascular. Os óbitos não facilmente atribuídos a causas não vasculares foram todos classificados como vasculares.

Os resultados demonstraram que o clopidogrel foi associado com uma menor incidência de eventos de qualquer natureza.

Embora o estudo CAPRIE não tenha sido desenhado para avaliar o benefício relativo do clopidogrel sobre o AAS no subgrupo de pacientes individuais, o benefício pareceu ser maior nos pacientes que foram incluídos devido à doença vascular periférica (especialmente aqueles que também tinham histórico de IM) e menor em pacientes com AVC. Nos pacientes que foram incluídos no estudo apenas com base no IM, o clopidogrel não foi numericamente superior ao AAS.

Síndrome Coronária Aguda (SCA)

O estudo CURE (*The CURE Trial Investigators*, 2001) incluiu 12.562 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem onda Q) apresentando quadro de dor precordial ou sintomas consistentes com isquemia dentro das 24 horas. Os pacientes deveriam apresentar alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal.

Os pacientes foram randomizados para receberem clopidogrel (com dose de ataque de 300 mg seguido de dose diária de 75 mg) ou placebo, e foram acompanhados por até um ano. Os pacientes também receberam AAS (em dose única diária de 75 mg a 325 mg) e outra terapia padrão, como por exemplo heparina. No estudo CURE, 823 pacientes (6,6%) receberam concomitantemente antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa. As heparinas foram administradas em mais de 90% dos pacientes e a taxa relativa de sangramento entre clopidogrel + AAS e AAS em monoterapia não foi significativamente afetada pela terapia concomitante com heparina.

A porcentagem de pacientes que apresentou o desfecho primário (óbito cardiovascular, IM ou AVC isquêmico), foi 9,3% no grupo tratado com clopidogrel e 11,41% no grupo placebo, com 20% de redução do risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel.

Ao final de 12 meses, 16,54% dos pacientes apresentaram os desfechos coprimários (óbito cardiovascular, IM, AVC, isquemia refratária) no grupo tratado com clopidogrel e 18,83% no grupo tratado com placebo, uma redução de 14% no risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel.

No grupo tratado com clopidogrel, cada componente dos dois desfechos primários ocorreu menos frequentemente do que no grupo tratado com placebo.

O benefício de clopidogrel foi mantido no decorrer do estudo (até 12 meses).

0105837
Proc. N 0397/2024
ASS

No estudo CURE, o uso de clopidogrel foi associado com uma menor incidência de óbito cardiovascular, IM ou AVC em populações de pacientes com características diferentes. Os benefícios associados com clopidogrel foram independentes do uso de outras terapias cardiovasculares agudas, ou em longo prazo.

Os pacientes que tiveram IM com elevação do segmento ST, a segurança e eficácia de clopidogrel foi avaliada em dois estudos: CLARITY (Sabatine MS et al, 2005) e COMMIT (COMMIT *collaborative group*, 2005).

O estudo CLARITY incluiu 3.491 pacientes com IM com elevação de ST com início a menos de 12 horas e com tratamento trombolítico planejado. Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguido de 75 mg/dia) ou placebo até angiografia, alta ou Dia 8. Os pacientes também receberam AAS (dose de ataque de 150 a 325 mg seguido de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico, e quando apropriado, heparina por 48 horas. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias.

O desfecho primário foi um desfecho composto de oclusão da artéria relacionada ao infarto (ARI) no angiograma pré-alta (definido como grau de fluxo TIMI 0 ou 1), óbito ou IM recorrente no momento do início da angiografia coronária.

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário foi 15,0% no grupo tratado com clopidogrel e 21,7% no grupo recebendo placebo, mas a maioria dos eventos relacionou-se ao desfecho substituto de reperfusão de vaso.

O estudo COMMIT incluiu 45.852 pacientes com sintomas suspeitos de IM há menos de 24 horas, com anormalidades no ECG (isto é, elevação ST, depressão ST, bloqueio do ramo esquerdo). Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (75 mg/dia) ou placebo, em combinação com AAS (162 mg/dia), por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que acontecer primeiro.

Os desfechos coprimários foram óbito por qualquer causa e a primeira ocorrência de reinfarto, AVC ou óbito.

O clopidogrel reduziu significativamente o risco relativo de óbito por qualquer causa em 7% e o risco relativo da combinação de reinfarto, AVC ou óbito em 9%.

O efeito do clopidogrel não diferiu significativamente nos vários subgrupos pré-especificados. Além disso, o efeito foi similar em subgrupos não pré-especificados incluindo aqueles baseados na localização do infarto, classe *Killip* ou histórico de IM anterior. Este tipo de análise de subgrupo deve ser interpretado muito cuidadosamente.

005838
Pro
Ass

Descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda (SCA)

A mudança de um inibidor do receptor $P2Y_{12}$ mais potente para o clopidogrel em associação com a aspirina após a fase aguda da SCA, foi avaliada em dois estudos randomizados patrocinados pelo investigador - TOPIC e TROPICAL-SCA - com dados de resultados clínicos.

O benefício clínico proporcionado pelos inibidores $P2Y_{12}$ mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em seus estudos principais, está relacionado a uma redução significativa dos eventos isquêmicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de *stent*, infarto do miocárdio e revascularização urgente). Embora o benefício isquêmico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, uma maior redução na recorrência isquêmica pós-SCA foi observada durante os dias iniciais após o início do tratamento. Em contraste, as análises *post-hoc* demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de sangramento com os inibidores $P2Y_{12}$ mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL-ACS foram projetados para estudar como mitigar os eventos de sangramento, mantendo a eficácia.

TOPIC (tempo de inibição de plaquetas após a Síndrome Coronária Aguda)

Este estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu pacientes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Pacientes utilizando aspirina e um bloqueador $P2Y_{12}$ mais potente e sem eventos adversos em um mês, foram designados a trocar a dose fixa de aspirina por clopidogrel (descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda) ou a continuação de seu esquema medicamentoso (descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado). No total, 645 dos 646 pacientes com STEMI (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) ou NSTEMI (infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST) ou angina instável foram analisados [descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda (n = 322); descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado (n = 323)]. Foi realizado acompanhamento por 1 ano com 316 pacientes (98,1%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda, e 318 pacientes (98,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado. A mediana de acompanhamento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.

O desfecho primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) sangramento ≥ 2 em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 pacientes (13,4%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda e em 85 pacientes (26,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente causada por menos eventos de sangramento, sem diferença relatada em desfechos isquêmicos ($p = 0,36$), enquanto BARC sangramento ≥ 2 ocorreu com menos frequência no grupo com descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda (4,0%) versus 14,9% no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Os eventos de sangramento definidos como todos os BARC ocorreram em 30 pacientes (9,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda e em 76 pacientes (23,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$).

TROPICAL-SCA (testando a capacidade de resposta à inibição plaquetária no tratamento antiplaquetário crônico na Síndrome Coronária Aguda)

O estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu 2.610 pacientes com SCA positivos para biomarcadores após Intervenção Coronária Percutânea (ICP) bem-sucedida. Os pacientes foram randomizados para receber prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-14) (n = 1.306), ou prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-7), em seguida, de-*escalated* para clopidogrel 75 mg/dia (Dias 8-14) (n = 1.304), em combinação com AAS (< 100 mg/dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária. Os pacientes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.

Os pacientes não escalados foram submetidos a testes de alta reatividade plaquetária (ARP). Se as unidades ARP ≥ 46, os pacientes foram escalados de volta para prasugrel 5 ou 10 mg/dia por 11,5 meses; se ARP < 46 unidades, os pacientes continuaram com clopidogrel 75 mg/dia por 11,5 meses. Portanto, o braço de reescalonamento apresentava pacientes com prasugrel (40%) ou clopidogrel (60%). Todos os pacientes continuaram com aspirina e foram acompanhados por um ano.

O desfecho primário foi a incidência combinada de morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e grau de sangramento BARC ≥ 2 no mês 12. O estudo atingiu seu desfecho primário de mostrar não-inferioridade - 95 pacientes (7%) no grupo de descalonamento guiado e 118 pacientes (9%) no grupo controle (p não-inferioridade = 0,0004) tiveram um evento. O descalonamento guiado não resultou em aumento do risco combinado de eventos isquêmicos (2,5% no grupo de descalonamento versus 3,2% no grupo controle; p não-inferioridade = 0,0115), nem no desfecho secundário principal do sangramento BARC ≥ 2 [(5%) no grupo de descalonamento versus 6% no grupo controle ($p = 0,23$)]. A incidência cumulativa de todos os eventos de sangramento (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo descalonamento guiado versus 11% (137 eventos) no grupo controle ($p = 0,14$).

Fibrilação atrial

Os estudos ACTIVE-W (Connolly SJ et al, 2006) e ACTIVE-A (Connolly SJ et al, 2009), ensaios separados do programa ACTIVE, incluíram pacientes com fibrilação atrial (FA) com pelo menos um fator de risco associado para eventos vasculares. Baseado nos critérios de inclusão, os médicos incluíram pacientes no ACTIVE-W se eles fossem candidatos à terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) (como a varfarina). O estudo ACTIVE-A incluiu pacientes que não podiam receber terapia

005839
Fls
Proc. Nº 03912024
Ass.

Eurofarma

com AVK por não estarem aptos ou por recusa em receber o tratamento. O estudo ACTIVE-W demonstrou que o tratamento com AVK foi mais efetivo que com clopidogrel e AAS.
O estudo ACTIVE-A (n = 7.554) foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e comparou clopidogrel 75mg/dia + AAS (n = 3.772) a placebo + AAS (n = 3.782). A dose recomendada para o AAS foi 75 a 100 mg/dia. Os pacientes foram tratados por até 5 anos.
Os pacientes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam fibrilação atrial (FA) documentada, (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6 meses), e tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade maior ou igual a 75 anos ou idade de 55 a 74 anos e *diabetes mellitus* necessitando de medicamento, ou IM previamente documentado ou doença arterial coronária documentada; hipertensão sistêmica tratada; acidente vascular cerebral (AVC) anterior, ataque isquêmico transitório (AIT), ou embolia sistêmica fora do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%; ou doença vascular periférica documentada. O escore médio CHADS2 foi 2,0 (faixa 0-6).
Setenta e três por cento (73%) dos pacientes inscritos no estudo ACTIVE-A estavam impossibilitados de usar AVK por determinação médica, incapacidade de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional), predisposição a queda ou trauma encefálico ou risco específico de hemorragia; para 26% dos pacientes, a decisão médica foi baseada na recusa dos pacientes em usar AVK.
A população estudada incluiu 41,8% de mulheres. A idade média foi 71 anos, 41,6% dos pacientes tinham ≥ 75 anos. Um total de 23,0% dos pacientes recebeu antiarrítmicos, 52,1% betabloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.
O número de pacientes que atingiram o desfecho primário (tempo para primeira ocorrência de AVC, IM, embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central ou morte vascular) foi de 832 (22,1%) no grupo tratado com clopidogrel + AAS e 924 (24,4%) no grupo placebo + AAS.

O benefício de clopidogrel + AAS foi notado logo de início e mantido durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de eventos primários foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.
A redução no risco de eventos vasculares importantes no grupo tratado com clopidogrel + AAS foi devida principalmente a grande redução na incidência de AVC. Os AVCs ocorreram em 296 (7,8%) pacientes recebendo clopidogrel + AAS e 408 (10,8%) pacientes recebendo placebo + AAS.
A taxa de AVC isquêmico foi significativamente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS que no grupo placebo + AAS (6,2% vs. 9,1%; redução do risco relativo, 32,4%; IC 95%, 20,2% a 42,7%).
O risco de AVC de qualquer gravidade foi reduzido com o uso de clopidogrel + AAS. Além disso, 46 menos AVCs não incapacitantes e 69 menos AVCs incapacitantes ou fatais foram reportados com clopidogrel + AAS em comparação com placebo + AAS.
Houve uma tendência de redução nas taxas de IM no grupo tratado com clopidogrel + AAS (redução do risco relativo), 21,9%; IC 95%, -3% a 40,7%; p = 0,08). As taxas de embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central e mortes por causas vasculares foram similares entre os dois grupos.
A eficácia do clopidogrel + AAS foi notada logo de início e mantida durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de AVC foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.
O clopidogrel + AAS reduziu o número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares. O número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares foi 30.276 para clopidogrel + AAS e 34.813 para placebo + AAS.
O efeito de clopidogrel + AAS para o desfecho primário (isto é, eventos vasculares importantes) e AVC foi consistente em todos os subgrupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY Study. JAMA. 2005; 294(10):1224-1232.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348:1329-1339.

The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation; the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). N Engl J Med. 2001; 345(7):494-502.

COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005; 366: 1607–21.

Connolly SJ et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation.

Eurofarma

0105840
Proc. Nº 039/2024
ASS

Collet JP, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet. 2009 Jan;373(9660):309-17.

Sibbing D, Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009 Apr;30(8):916-22.

Giusti B, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. Am J Cardiol. 2009 Mar;103(6):806-11.

Simon T, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009 Jan;360(4):363-75.

ConnollySJ, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 367:1903–12.

Trenk D, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2008 May;51(20):1925-34.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário $P2Y_{12}$, e subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, e portanto, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária. A agregação plaquetária induzida por agonistas, exceto por ADP, também é inibida pelo bloqueio da amplificação da ativação plaquetária por liberação de ADP.

Nem todos os pacientes terão inibição plaquetária adequada, uma vez que o metabólito ativo é formado pelas enzimas do citocromo P450, sendo algumas destas enzimas polimórficas ou sujeitas à inibição por outras drogas.

Doses repetidas de 75 mg por dia apresentaram inibição substancial na agregação plaquetária induzida pelo ADP a partir do primeiro dia, e esta inibição aumentou progressivamente e atingiu o estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais dentro de 5 dias, em geral.

Farmacocinética

Absorção: após dose oral única e repetida de 75 mg ao dia, o clopidogrel é rapidamente absorvido. O pico médio do nível plasmático de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2 – 2,5 ng/mL após a dose única oral) ocorreu aproximadamente 45 minutos após a ingestão. A absorção é de pelo menos 50%, baseada com a excreção urinária de metabólitos de clopidogrel.

Distribuição: o clopidogrel e o seu principal metabólito circulante (inativo) ligam-se reversivelmente in vitro às proteínas do plasma humano (98% e 94%, respectivamente). A ligação não é saturável in vitro na concentração de 100 mg/L.

Metabolismo: o clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado por duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterases conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativos (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabólito intermediário 2-oxo-clopidogrel resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. O metabólito ativo é formado principalmente pelo CYP2C19 com contribuições de várias outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2 CYP2B6 e CYP3A4. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.

O $C_{máx}$ do metabólito ativo é duas vezes maior após uma única dose de ataque de 300 mg de clopidogrel do que após 4 dias na dose de manutenção de 75 mg. O $C_{máx}$ ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

Eliminação: após administração oral de clopidogrel marcado com ^{14}C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes no intervalo de 120 horas após a dose. Após dose oral única de 75 mg, o

005841
Fls
Proc. N 0397/24
Ass.

Eurofarma

clopidogrel apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) foi de 8 horas, após administração única e em dose repetida.

Farmacogenética: a CYP2C19 está envolvida na formação dos metabólitos ativo e intermediário (2-oxo-clopidogrel). Os efeitos antiplaquetários e farmacocinéticos do metabólito ativo de clopidogrel, medido pelo ensaio *ex vivo* da agregação plaquetária, difere segundo o genótipo da enzima CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde ao funcionamento total do metabolismo, enquanto os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 não são funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são responsáveis pela maioria dos alelos para função reduzida em metabolizadores lentos brancos (85%) e asiáticos (99%). Os outros alelos associados à ausência ou redução do metabolismo são menos frequentes e incluem, mas não são limitados, CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Um paciente em condição de metabolizador lento irá possuir dois alelos sem função, conforme descrito anteriormente. As frequências divulgadas para os genótipos dos metabolizadores lentos de CYP2C19 são aproximadamente 2% para brancos, 4% para negros e 14% para chineses.
Um estudo cruzado em 40 indivíduos sadios, 10 em cada grupo de metabolizadores da CYP2C19 (ultrarrápido, extensivo, intermediário e lento) avaliou a farmacocinética e a reposta antiplaquetária usando 300 mg seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, em um total de 5 dias (estado de equilíbrio). Não foram observadas diferenças fundamentais na exposição do metabólito ativo e inibição média de agregação plaquetária (IAP) entre metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermediários. Em metabolizadores lentos, a exposição do metabólito ativo foi reduzida em 63-71%, comparada aos metabolizadores extensivos. Após a posologia de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias foram reduzidas nos metabolizadores lentos com IAP médio (ADP 5 µM) de 24% (24 horas) e 37% (dia 5), quando comparado a IAP de 39% (24 horas) e 58% (dia 5) nos metabolizadores extensivos e 37% (24 horas) e 60% (dia 5) nos metabolizadores intermediários. Quando os metabolizadores lentos receberam a dose de 600 mg/150 mg, a exposição do metabólito ativo foi maior que com a dose de 300 mg/75 mg. Adicionalmente, a IAP foi 32% (24 horas) e 61% (dia 5), os quais foram maiores que em metabolizadores lentos recebendo dose de 300 mg/75 mg, e foram similares ao outro grupo de metabolizadores da CYP2C19, recebendo a dose de 300 mg/75 mg. Uma posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida nos resultados de estudos clínicos.
Em uma metanálise incluindo 6 estudos com 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado de equilíbrio, foi demonstrado que a exposição ao metabólito ativo diminuiu em 28% para metabolizadores intermediários e 72% para metabolizadores lentos, enquanto a inibição da agregação plaquetária (ADP 5 µM) foi reduzida com diferenças na IAP de 5,9% e 21,4%, respectivamente, quando comparada aos metabolizadores extensivos.
A influência do genótipo CYP2C19 nos resultados clínicos em pacientes tratados com clopidogrel não foi avaliada em testes controlados, prospectivos e randomizados. Houve um número de análise retrospectiva, no entanto, para avaliar este efeito em pacientes tratados com clopidogrel para os quais há resultados de genotipagem: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477), e ACTIVE-A (n = 601), bem como um número de estudos de coorte divulgados.
Em 3 dos estudos de coorte (Collet, Sibbing, Giusti) e TRITON-TIMI 38, o grupo combinado de pacientes com estado metabolizador intermediário ou lento tiveram uma taxa maior de eventos cardiovasculares (morte, IM e AVC) ou trombose de *stent* comparada aos metabolizadores extensivos.
Em um estudo de coorte (Simon) e CHARISMA, uma taxa de evento aumentada foi observada somente em metabolizadores lentos quando comparado aos metabolizadores extensivos.
Em um estudo de coorte (Trenk), CURE, CLARITY e ACTIVE-A, não foi observado taxa de evento aumentado nos estados dos metabolizadores.
Nenhuma destas análises foi adequadamente classificada para detectar diferenças nos resultados nos metabolizadores lentos.

Populações especiais
A farmacocinética do metabólito ativo de clopidogrel não é conhecida em populações especiais.

Sexo: em um pequeno estudo comparativo entre homens e mulheres, observou-se nas mulheres, menor inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP, não havendo, entretanto, diferenças no prolongamento do tempo de sangramento. Em um grande estudo clínico controlado (CAPRIE), a incidência de desfechos clínicos, outros eventos adversos clínicos e parâmetros clínicos laboratoriais anormais foram semelhantes entre homens e mulheres.

Pacientes idosos: em voluntários idosos (≥ 75 anos) comparados com voluntários jovens e saudáveis, não foram encontradas diferenças na agregação plaquetária e no tempo de sangramento. Não é necessário ajuste na dose em pacientes idosos.

Pacientes Pediátricos: não há dados disponíveis.

Pacientes com insuficiência hepática: após doses repetidas de 75 mg diários de bissulfato de clopidogrel por 10 dias em pacientes com insuficiência hepática severa, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP foi semelhante à observada em indivíduos saudáveis. A média de prolongamento do tempo de sangramento também foi semelhante nos dois grupos.

Pacientes com insuficiência renal: após doses diárias repetidas de 75 mg de bissulfato de clopidogrel, em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina de 5 a 15 mL/min), a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP foi menor (25%) que aquela observada em voluntários saudáveis, porém, o prolongamento do tempo de sangramento foi similar ao de indivíduos saudáveis que receberam 75 mg de bissulfato de clopidogrel por dia.

Etnia: a prevalência de alelos CYP2C19 que resultam em metabolismo lento e intermediário de CYP2C19 difere conforme a etnia (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética e Farmacogenética). Dados limitados da literatura em populações asiáticas estão disponíveis para avaliar a implicação clínica da genotipagem do CYP nos resultados clínicos.

Fls 005842
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Farmacologia animal
Estudos de farmacologia de segurança não revelaram nenhum efeito relevante no sistema nervoso central, sistemas cardiovascular, respiratório, gastrintestinal e renal.

Toxicidade aguda
Em doses muito elevadas (≥ 1.500 mg/kg), uma tolerância gástrica fraca (erosões gástricas e/ou vômitos) de clopidogrel foi relatada em ratos, camundongos e babuínos.

Toxicidade crônica
Durante estudos pré-clínicos em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados em doses muito altas (mais de 300 vezes a dose terapêutica de 75 mg/dia com base em mg/kg) foram gastrite aguda, erosões gástricas e/ou vômitos. Em doses mais baixas, observou-se aumento no peso do fígado em camundongos, ratos e babuínos, associados a aumentos nos níveis plasmáticos de colesterol em ratos e babuínos e uma ligeira hipertrofia do retículo endoplasmático liso em hepatócitos centrilobulares em ratos. Não foram observadas alterações histopatológicas em camundongos ou babuínos. Os achados do fígado foram uma consequência de um efeito nas enzimas metabolizadoras hepáticas observadas em altas doses, um fenômeno geralmente reconhecido como não tendo relevância para humanos que recebem doses terapêuticas mais baixas. Após um ano de tratamento em doses que representam pelo menos 7 vezes (ratos) ou entre 10 ou 23 vezes (babuínos), a exposição observada em humanos que recebem a dose clínica de 75 mg/dia, nenhum destes efeitos foi observado.

Carcinogenicidade
Não houve evidência de tumorigenicidade quando o clopidogrel foi administrado durante 78 semanas em camundongo e em 104 semanas em ratos com doses de até 100 mg/kg/dia, o que proporcionou exposições ao plasma > 25 vezes a dose diária recomendada em humanos de 75 mg/dia.

Genotoxicidade
O clopidogrel foi testado em uma gama de estudos de genotoxicidade in vitro e *in vivo* e não mostrou atividade genotóxica.

Teratogenicidade e prejuízo na fertilidade
Verificou-se que clopidogrel não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas e não foi teratogênico em ratos ou coelhos (em doses até 52 vezes a dose humana recomendada em mg/m^2).
Quando administrado a ratos em lactação, o clopidogrel causou um ligeiro atraso no desenvolvimento da prole. Estudos farmacocinéticos específicos realizados com clopidogrel radiomarcado, mostraram que o composto original ou seus metabolitos são excretados no leite. Consequentemente, um efeito direto (ligeira toxicidade), ou um efeito indireto (baixa palatabilidade) não pode ser excluído.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos componentes do produto.
Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.
Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Distúrbios hematológicos e sangramento
Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos durante o tratamento (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

Como qualquer outro agente antiplaquetário, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas, e em pacientes que estejam sob tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou fortes indutores do CYP2C19. Devido ao risco aumentado de hemorragia, a terapia antiplaquetária tripla (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para prevenção secundária de AVC não é recomendada em pacientes com AVC isquêmico não cardioembólico agudo ou ataque isquêmico transitório (AIT). Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito antiplaquetário, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

005843
Fls.
Proc. Nº 039/2024
Ass.

O clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela em pacientes que tiveram lesões com propensão a sangrar (particularmente gastrintestinal e intraocular). Os medicamentos que podem induzir lesões gastrintestinais (como ácido acetilsalicílico - AAS e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) devem ser usados com cautela em pacientes tomando clopidogrel.

Os pacientes devem ser avisados que pode demorar mais que o usual para parar o sangramento quando eles tomarem clopidogrel isolado ou em combinação com AAS, e que devem relatar qualquer sangramento incomum (local ou duração) ao médico. Os pacientes devem informar aos médicos e dentistas que eles estão tomando clopidogrel antes que qualquer cirurgia seja marcada e antes de tomar qualquer outro medicamento.

Acidente vascular cerebral recente
Em pacientes com alto risco de eventos isquêmicos recorrentes com ataque isquêmico transitório ou AVC recente, a associação de AAS e clopidogrel evidenciou aumento de sangramentos maiores. Portanto, esta associação deve ser feita com precaução fora de situações clínicas nas quais os benefícios foram comprovados.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)
Muito raramente têm sido reportados casos de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) após o uso de clopidogrel, algumas vezes após uma pequena exposição ao clopidogrel. Isto se caracteriza por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, podendo estar associada com sintomas neurológicos, disfunção renal ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal, requerendo tratamento imediato, incluindo plasmaferese (troca plasmática).

Hemofilia adquirida
Hemofilia adquirida tem sido relatada após o uso de clopidogrel. Em casos confirmados de prolongamento isolado do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) com ou sem sangramento, hemofilia adquirida deve ser considerada. Pacientes com diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida devem ser monitorados e tratados por especialistas e clopidogrel deve ser descontinuado.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)
Farmacogenética: em pacientes metabolizadores lentos da CYP2C19, clopidogrel nas doses recomendadas forma menos do metabólito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função plaquetária. Os metabolizadores lentos com síndrome coronariana aguda ou submetidos a intervenção coronariana percutânea tratados com clopidogrel nas doses recomendadas, podem apresentar maiores taxas de eventos cardiovasculares do que os pacientes com função da CYP2C19 normal (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética e Farmacogenética).

Espera-se que o uso de drogas que induzam a atividade do CYP2C19 resulte no aumento dos níveis do metabólito ativo do clopidogrel e podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Testes para identificar o genótipo CYP2C19 estão disponíveis; estes testes podem ser usados como ajuda na determinação da estratégia terapêutica. Considerar o uso de doses maiores de clopidogrel em pacientes que são conhecidamente metabolizadores lentos da CYP2C19 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacogenética e item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas
Pacientes devem ser avaliados quanto ao histórico de hipersensibilidade às tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a severas, tais como: rash, angioedema, ou reações cruzadas hematológicas como trombocitopenia e neutropenia.
Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina pode ter maior risco de desenvolvimento da mesma ou nova reação a outra tienopiridina. Aconselha-se monitoramento dos sinais de sensibilidade cruzada em pacientes com alergia conhecida às tienopiridinas.

005844
039/2024
Ass

Populações especiais
Insuficiência renal: a experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, clopidogrel deve ser usado com cautela nesta população.

Doença hepática: a experiência é limitada em pacientes com doença hepática severa que possam apresentar diátese hemorrágica. O clopidogrel deve ser utilizado com cautela nesta população.

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas
Não foi observada qualquer alteração na capacidade de condução ou desempenho psicométrico dos pacientes após administração de clopidogrel.

Gravidez e lactação
O bissulfato de clopidogrel não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.

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

Visto que muitos fármacos são excretados no leite materno, e devido ao risco potencial de reações adversas sérias no lactente, deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com este fármaco, considerando-se a importância deste para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Medicamentos associados com o risco de hemorragia: existe um risco aumentado de hemorragia devido ao efeito potencial aditivo. A administração concomitante de medicamentos associados ao risco de hemorragia deve ser feita com precaução. (vide "Advertências e Precauções").

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante de clopidogrel, trombolíticos e heparina foi estudada em pacientes com IM agudo. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar àquela observada quando trombolíticos e heparina foram administrados concomitantemente com AAS (ácido acetilsalicílico).

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: como uma interação farmacodinâmica entre clopidogrel e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa é possível, a utilização concomitante desses dois produtos deve ser feita com cautela.

Anticoagulantes injetáveis: em um estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis, o clopidogrel não exigiu modificação da dose de heparina ou alterou o efeito da heparina na coagulação. A coadministração de heparina não teve efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida por clopidogrel. Como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

Anticoagulante oral: devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel necessita ser avaliada com cautela.

Ácido acetilsalicílico: não modificou a inibição mediada por clopidogrel da agregação plaquetária induzida por ADP, mas o clopidogrel potencializou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária induzida por colágeno. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, por um dia, não aumentou significativamente o prolongamento do tempo de sangramento induzido pelo consumo de clopidogrel. Como uma possível interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o AAS, o uso concomitante desses dois produtos deve ser feito com cautela. Entretanto, a associação de clopidogrel e AAS (75 - 325 mg, uma vez ao dia) tem sido feita por até um ano.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): em estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno aumentou a perda de sangue gastrintestinal oculta. No entanto, devido à falta de estudos de interação com outros AINEs, atualmente não está claro se existe um risco aumentado de sangramento gastrintestinal com todos os AINEs. Consequentemente, os AINEs e clopidogrel devem ser coadministrados com cautela.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): uma vez que estes medicamentos afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de sangramento, a administração concomitante de clopidogrel e os ISRSs devem ser realizados com cautela.

Eurofarma

Fls 005845
Proc. Nº 039/2024
Ass.

Outras terapias concomitantes:

Indutores do CYP2C19
Como o clopidogrel é parcialmente metabolizado em seu metabólito ativo pelo CYP2C19, com o uso de drogas que induzem a atividade dessa enzima espera-se que resulte em níveis aumentados do metabólito ativo do clopidogrel
A rifampicina induz fortemente o CYP2C19, resultando em um nível aumentado do metabólito ativo do clopidogrel e na inibição plaquetária, que em particular podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Inibidores do CYP2C19
Uma vez que clopidogrel é metabolizado em seu metabólito ativo parcialmente pela enzima CYP2C19, seria esperado que o uso de medicamentos que inibem a atividade desta enzima, resulte na diminuição do nível do metabólito ativo de clopidogrel. A relevância clínica desta interação é indeterminada. O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e esomeprazol) é desaconselhado (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Caso um inibidor de bomba de prótons seja usado concomitantemente ao clopidogrel, considerar o uso de um com menos atividade inibidora da CYP2C19, como o pantoprazol.

Em dois estudos realizados, clopidogrel (dose padrão) foi usado em associação com omeprazol 80 mg. Em um destes estudos, os dois fármacos foram administrados no mesmo horário e no segundo estudo, com diferença de 12 horas. Estes estudos demonstraram resultados similares, onde houve a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária.
Em outro estudo que analisou o uso concomitante de clopidogrel (dose padrão) e pantoprazol 80 mg, observou-se também a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária, porém, com índices menores que os observados com o omeprazol.

Não foram observadas interações farmacodinâmicas clinicamente significativas quando da administração concomitante de clopidogrel e atenolol, nifedipina ou atenolol e nifedipina concomitantemente. Além disso, a atividade farmacodinâmica de clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogênio.

As farmacocinéticas da digoxina ou da teofilina não foram alteradas pela administração concomitante de clopidogrel. Os antiácidos não alteraram a absorção do clopidogrel.

Embora a administração de 75 mg/dia de clopidogrel não tenha modificado a farmacocinética da S-varfarina (um substrato da CYP2C9) ou Coeficiente Internacional Normatizado (CIN) em pacientes recebendo terapia com varfarina a longo prazo, a coadministração de clopidogrel e varfarina aumenta o risco de sangramento devido aos efeitos independentes na homeostase. No entanto, em altas concentrações in vitro, clopidogrel inibe a CYP2C9. É improvável que clopidogrel possa interferir no metabolismo de fármacos como a fenitoína, tolbutamida e AINEs que são metabolizados pelo citocromo P450 2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser coadministradas com clopidogrel de forma segura.

Medicamentos substrato do CYP2C8: o clopidogrel mostrou aumentar a exposição da repaglinida em voluntários saudáveis. Estudos in vitro mostram que o aumento na exposição da repaglinida é devido à inibição do CYP2C8 pelo metabólito glucuronido de clopidogrel. Devido ao risco de concentrações plasmáticas aumentadas, a administração concomitante de clopidogrel e medicamentos eliminados principalmente pelo metabolismo CYP2C8 (por exemplo, repaglinida, paclitaxel) deve ser feita com cautela.

Além dos estudos de interação específicos acima mencionados, os pacientes admitidos nos amplos estudos clínicos (CAPRIE e CURE) receberam uma variedade de medicações concomitantes, incluindo diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio, redutores do colesterol, vasodilatadores coronarianos, antidiabéticos (incluindo insulina), antiepiléticos, antagonistas GPIIb/IIIa e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Como com outros inibidores orais do P2Y12, a co-administração de agonistas opioides tem o potencial de retardar e reduzir a absorção do clopidogrel presumivelmente devido ao esvaziamento gástrico retardado. A relevância clínica é desconhecida. Deve-se considerar o uso de um agente antiplaquetário parenteral em pacientes com síndrome coronariana aguda que requerem co-administração de morfina ou outros agonistas opioides.

Rosuvastatina: Foi demonstrado que o clopidogrel aumenta a exposição à rosuvastatina em 2 vezes (AUC) e 1,3 vezes (Cmax) em pacientes, após a administração de uma dose de 300 mg de clopidogrel, e em 1,4 vezes (AUC) sem efeito na Cmax após a administração repetida de uma dose de 75 mg de clopidogrel.

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais
Foram detectadas alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos
O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos.

Fls 005846
Proc. Nº 039/2024
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.
O prazo de validade deste medicamento é 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.

Características do produto: comprimido revestido circular de coloração branca, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado com líquido, por via oral. O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Nas situações de IM e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária.

Síndrome Coronária Aguda
Para pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem presença de onda Q), bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com dose de ataque de 300 mg e mantido com uma dose única diária de 75 mg. O ácido acetilsalicílico (AAS) (75 a 325 mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com bissulfato de clopidogrel. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com SCA, também receberam heparina.
Para pacientes com IM com elevação do segmento ST, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária, administrada em associação com AAS, com ou sem trombolítico. O bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com ou sem dose de ataque (300 mg foi utilizado no estudo CLARITY).

Fibrilação atrial
O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado em dose única diária de 75 mg. O AAS (75-100 mg ao dia) deve ter seu uso iniciado e continuado em combinação com o clopidogrel (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Não há estudos dos efeitos de bissulfato de clopidogrel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais
Farmacogenética: pacientes que apresentam uma metabolização lenta da enzima CYP2C19 apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Uma posologia maior para estes pacientes aumenta a resposta antiplaquetária. O uso de doses maiores de clopidogrel deve ser considerado, porém, a posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida em ensaios clínicos.

Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas na população pediátrica.

Pacientes idosos: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário para os pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência nos rins e no fígado: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidos a seguir.

005847
Fls
Proc. 25039/2024
Ass

Eurofarma

Distúrbios hemorrágicos:
No estudo CAPRIE, a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e AAS foi a mesma (9,3%). A incidência de casos severos foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS. Em pacientes que receberam clopidogrel, as hemorragias gastrintestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam AAS, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1%, respectivamente. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação aquele que recebeu AAS (7,3% vs. 6,5%). No entanto, a incidência de reações adversas severas foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% vs. 0,4%). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outras reações adversas menos frequentemente relatadas foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival).
A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com clopidogrel comparada a 0,5% com o AAS.
No estudo CURE, houve um aumento de sangramentos de maior e menor gravidade entre o grupo que tomou clopidogrel + AAS comparado ao que fez uso de AAS + placebo (3,7% de registros de eventos vs. 2,7%, respectivamente para sangramentos mais graves e 5,1% vs. 2,4% para sangramentos de menor gravidade). Os principais locais de sangramentos de maior gravidade incluíram o trato gastrintestinal e sítios de punção-arterial.
O aumento do risco de morte por sangramento no grupo de clopidogrel e AAS comparado com o placebo e AAS, não foi estatisticamente significante (2,2% vs. 1,8%). Não houve diferença entre os dois grupos nos registros de sangramentos fatais (0,2% em ambos os grupos). A relação de sangramentos de maior gravidade sem risco de morte foi significativamente maior no grupo de clopidogrel e AAS, quando comparado com o grupo de placebo e AAS (1,6% vs. 1%), e a incidência de sangramento intracraniano foi de 0,1% em ambos os grupos.
A taxa de sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com clopidogrel e AAS foi dose dependente de AAS (< 100 mg: 2,6%, 100-200 mg: 3,5%, > 200 mg: 4,9%). O mesmo ocorreu para os sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com placebo e AAS (< 100 mg: 2,0%, 100-200 mg: 2,3%, > 200 mg: 4,0%).
Não houve um aumento de sangramento dentro dos sete dias após a realização de cirurgias de revascularização em pacientes que interromperam a terapia mais de cinco dias antes da cirurgia (4,4% no grupo tratado com clopidogrel + AAS vs. 5,3% no grupo tratado com placebo + AAS). Nos pacientes que permaneceram em uso da terapia dentro de cinco dias para a cirurgia de revascularização, os registros de eventos foram 9,6% para clopidogrel e AAS e 6,3% para placebo e AAS.
No estudo CLARITY, a incidência de sangramentos importantes (definidos como sangramento intracraniano ou sangramento associado com uma queda na hemoglobina > 5 g/dL) foi similar entre os grupos (1,3% vs. 1,1% no grupo clopidogrel + AAS e no grupo placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente através de subgrupos de pacientes definidos pelas características do estado basal e o tipo de fibrinolítico ou terapia com heparina. A incidência de sangramento fatal (0,8% vs. 0,6% no grupo tratado com clopidogrel + AAS e no grupo com placebo + AAS, respectivamente) e hemorragia intracraniana (0,5% vs. 0,7%, respectivamente) foram pequenas e similares em ambos os grupos.
A relação global de sangramento maior não cerebral ou sangramento cerebral no estudo COMMIT foi pequena e similar em ambos os grupos.
No estudo ACTIVE-A, a taxa de hemorragia importante foi mais significativa no grupo de pacientes tratados com clopidogrel + AAS que no grupo que usou placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Hemorragia importante foi principalmente de origem extracraniana em ambos os grupos (5,3% no grupo clopidogrel + AAS; 3,5% no grupo placebo + AAS) e no trato gastrintestinal (3,5% vs. 1,8%). Houve um excedente de hemorragia intracraniana no grupo tratado com clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS (1,4% versus 0,8%, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de hemorragia fatal e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (0,8% e 0,6%, respectivamente).

Distúrbios hematológicos:
No estudo CAPRIE, foi observado neutropenia severa (< 0,450 g/L) em quatro pacientes tratados com clopidogrel (0,04%) e em dois pacientes tratados com o AAS (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam AAS, tiveram contagem de neutrófilos igual a zero. Embora seja mínimo o risco de mielotoxicidade com clopidogrel, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.
Durante o tratamento com clopidogrel ocorreu um caso de anemia aplástica.
A incidência de trombocitopenia severa (< 80g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com AAS. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária ≤ 30g/L.

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:
Reação muito comum (> 1/10); reação comum (> 1/100 e < 1/10); reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100); reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); reação muito rara (< 1/10.000); desconhecidas (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sistema nervoso central e periférico:
• Incomum: dor de cabeça, tontura, parestesia;
• Rara: vertigens.

Gastrintestinais:
• Comum: dispepsia, dor abdominal e diarreia;
• Incomum: náusea, gastrite, flatulência, constipação, vômito, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:
• Incomum: aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas.

0105848
Proc. Nº 039/2024
Ass

Pele e anexos:
• Incomum: *rash* e prurido.

Glóbulos brancos e sistema retículo endotelial
• Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações adversas após o início da comercialização:
As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sangue e sistema linfático:
• Casos graves de sangramentos, principalmente na pele, sistema musculo esquelético, olhos (conjuntiva, ocular e retina), e sangramento do trato respiratório, epistaxe, hematúria, hemorragia de ferida operatória, casos de sangramentos com resultados fatais (especialmente hemorragias intracranianas, gastrintestinais e retroperitoneais), agranulocitose, anemia aplástica/pancitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), hemofilia A adquirida.

Distúrbios cardíacos
• Síndrome de *Kounis* (angina alérgica vasoespástica/infarto do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade pelo clopidogrel.

Sistema imunológico:
• Reação anafilática, doença do soro;
• Reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
• Síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em pacientes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa).

Alterações psiquiátricas:
• Confusão, alucinação.

Sistema nervoso:
• Alteração no paladar, ageusia.

Sistema vascular:
• Vasculite, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:
• Broncoespasmo, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais:
• Colite (incluindo ulcerativa ou colite linfocítica), pancreatite, estomatite.

Distúrbios hepatobiliares:
• Hepatite (não infecciosa), insuficiência hepática aguda.

Pele e tecido subcutâneo:
• *Rash* maculopapular, eritematoso ou esfoliativo, urticária, prurido, angioedema, dermatite bolhosa [eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson,* necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)], síndrome de hipersensibilidade medicamentosa, *rash* medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eczema, líquen planus.

Aparelho musculoesquelético, tecido conectivo e medula óssea:
• Artralgia, artrite, mialgia.

Distúrbios urinários e renais:
• Glomerulopatia.

Sistema Reprodutivo e distúrbios da mama:
• Ginecomastia.

Alterações gerais e condições no local da administração:
• Febre.

Fls 005849
Proc. Nº 039/2024
Ass

Investigações:
• Teste de função hepática anormal e aumento da creatinina sanguínea.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e subsequentes complicações hemorrágicas. Terapia apropriada precisa ser considerada se sangramento for observado. Não foi encontrado nenhum antídoto para a atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do tempo de sangramento, a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos do clopidogrel.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1133

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565
Itapevi - SP CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/04/2022.

Eurofarma
www.eurofarma.com
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com

PAPEL RECICLÁVEL

Eurofarma

005850
Proc. Nº 039/2024
Ass

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2015	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 75 mg
19/10/2015	0920165153	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
04/11/2016	2451462164	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
21/02/2017	0286956170	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1.Para que este medicamento é Indicado? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções	VPS	Comprimido revestido 75 mg
16/10/2017	2115487/17-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1. Indicações 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
31/08/2018	0855019/18-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de Eficácia. Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 75 mg
26/07/2019	1259186/19-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
27/01/2021	0347437/21-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 75 mg
15/09/2021	3647823/21-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	6. Interações medicamentosas	VPS	Comprimido revestido 75 mg

Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 75 mg

005851
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

prati donaduzzi

Fls 005852
Proc. Nº 039/2024
Ass

Sulfato de salbutamol

Prati-Donaduzzi

Xarope

0,48 mg/mL

prati donaduzzi

005853
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Sulfato de salbutamol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Xarope de 0,48 mg/mL em embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL do xarope contém:
sulfato de salbutamol.....0,48 mg*
*equivalente a 0,4 mg de salbutamol.
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: ácido cítrico, hietelose, benzoato de sódio, aroma de laranja líquido, cloreto de sódio, sacarina sódica di-hidratada, citrato de sódio di-hidratado e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O sulfato de salbutamol é um agonista beta$_2$-adrenérgico seletivo indicado para o tratamento ou prevenção do broncoespasmo. Ele fornece ação broncodilatadora de curta duração na obstrução reversível das vias aéreas devido à asma, bronquite crônica e enfisema. Os broncodilatadores não devem ser o único nem o principal tratamento em pacientes com asma grave ou instável. Nos pacientes com asma grave que não respondem a este medicamento, o tratamento com corticosteroides inalatórios é recomendado para alcançar e manter o controle. Não responder ao tratamento com este medicamento pode sinalizar a necessidade de consultar um médico urgente ou tratamento. Este medicamento é indicado para o alívio do broncoespasmo na asma brônquica de qualquer tipo, bronquite crônica e enfisema. Sulfato de salbutamol xarope é a terapia oral adequada para as crianças, ou os adultos que preferem medicamentos líquidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo de Wolfe et al. que envolveu 20 adultos com asma em regime de uso crônico de teofilina e agonistas adrenérgicos inalatórios avaliou os efeitos do uso agudo de 4 mg de salbutamol oral, 20 mg de metaproterenol e 5 mg de terbutalina, evidenciando-se valores similares de broncodilatação máxima entre os fármacos estudados. O efeito máximo do salbutamol sobre o VEF_1 ocorreu em 3 horas. Os dados de FEMM e CVF exibiram tendências semelhantes de todos os fármacos. A duração da broncodilatação foi no mínimo de 8 horas com salbutamol e terbutalina em comparação com metaproterenol.[1]
Rachelefsky et al. avaliaram a eficácia do salbutamol em 20 crianças com asma em estudo de duas fases: monocega, que comparou múltiplas doses de placebo a 3 tratamentos semanais separados com 2, 4 e 6 mg de salbutamol (comprimidos ou xarope) 4 vezes ao dia; e dupla-cega cruzada, que comparou 4 mg de salbutamol comprimidos a xarope e placebo. Na Fase I, as doses de 4 e 6 mg de salbutamol mostraram maior eficácia. Na Fase II, a dose de 4 mg de salbutamol foi superior ao placebo. O pico de eficácia da dose de 4 mg de xarope ocorreu em 4 horas, com duração de 6 horas, enquanto o do comprimido ocorreu em 2 horas e se mostrou mínimo após 5 horas.[2]
1. Wolfe JD et al. *Comparison of the acute cardiopulmonary effects of oral albuterol, metaproterenol, and terbutaline in asthmatics*. JAMA 1985; 253 (14):2068-72.
2. Rachelefsky GS et al. *Oral albuterol in the treatment of childhood asthma*. Pediatrics 1982; 69 (4):397-403.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O salbutamol é um agonista seletivo dos receptores β_2-adrenérgicos. Em doses terapêuticas, atua nos receptores β_2-adrenérgicos da musculatura brônquica promovendo broncodilatação de curta duração (4 a 6 horas) na obstrução reversível das vias aéreas devido à asma, bronquite crônica e enfisema. O tempo estimado de início de ação do salbutamol xarope é de 30 minutos.
Farmacocinética
O salbutamol administrado por via intravenosa tem meia-vida de 4 a 6 horas e é parcialmente depurado pelos rins e parcialmente metabolizado, transformando-se no composto inativo 4'-O-sulfato (sulfato fenólico), excretado principalmente através da urina. As fezes representam uma via menor de excreção. A maior parte da dose de salbutamol administrada por via intravenosa é excretada em 72 horas. O salbutamol está ligado às proteínas plasmáticas na proporção de 10%. Após a administração oral, é absorvido pelo trato gastrointestinal e

005854
Proc. Nº039/2024
Ass

sofre metabolismo de primeira passagem originando o sulfato fenólico. Tanto a droga inalterada quanto o conjugado são excretados principalmente na urina. A biodisponibilidade da administração oral é de cerca de 50%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de sulfato de salbutamol xarope é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente da sua fórmula. Este medicamento não deve ser empregado no controle do parto prematuro ou quando houver ameaça de aborto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento da asma deve seguir um programa adequado, e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente e por meio de exames da função pulmonar. O aumento do uso de agonistas de receptores β_2-adrenérgicos de curta ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controle da asma. Nessas condições, deve-se reavaliar o esquema terapêutico dos pacientes e considerar a terapia concomitante com corticosteroides. A deterioração repentina e progressiva do controle da asma é potencialmente uma ameaça à vida, devendo-se por isso considerar o início ou o aumento da corticoterapia. Para os pacientes de risco, deve-se instituir o monitoramento diário do pico de fluxo expiratório (PFE). Como podem ocorrer eventos adversos associados a altas dosagens de salbutamol, deve-se alertar os pacientes para não aumentar a dose nem a frequência de administração deste medicamento, mesmo que o alívio usual não ocorra ou a duração de ação diminua. Nesse caso, o paciente deve procurar orientação médica. O salbutamol deve ser administrado cuidadosamente a pacientes que sofrem de tireotoxicose. A terapia com agonistas β_2-adrenérgicos pode resultar em hipocalemia potencialmente grave, sobretudo após administração parenteral ou por nebulização. Recomenda-se cuidado especial na asma aguda grave, uma vez que esse efeito pode potencializar-se pelo tratamento concomitante com xantinas, corticosteroides e diuréticos, assim como pela hipóxia. Em tais situações recomenda-se monitorar os níveis séricos de potássio. Do mesmo modo que outros agonistas beta$_2$-adrenérgicos, sulfato de salbutamol xarope pode induzir alterações metabólicas reversíveis, como aumento dos níveis de glicose sanguínea. O paciente diabético pode ser incapaz de compensar essa condição, havendo relatos sobre o desenvolvimento de cetoacidose. A administração concomitante de corticosteroides pode aumentar esse efeito.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças: o medicamento é muito bem tolerado por crianças (vide **POSOLOGIA**).

Idosos: (vide **POSOLOGIA**).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum efeito sobre essas atividades foi reportado.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos deste medicamento sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em animais.

Gravidez e lactação

A administração de drogas durante a gravidez somente deve ser efetuada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer risco para o feto. Foram raros os relatos de anomalias congênitas, que incluíram fenda palatina e defeitos nos membros, em filhos de pacientes tratadas com salbutamol. Nos casos reportados, algumas das mães tomaram múltiplas medicações durante a gravidez. Devido à inconsistência do padrão de defeitos e porque a taxa observada de anormalidade congênita foi de 2% a 3%, não se pôde estabelecer relação causal com o uso de salbutamol.

Como o salbutamol é provavelmente secretado no leite materno, não se recomenda seu uso em lactantes, a menos que os benefícios esperados superem qualquer risco potencial. Não se conhece nenhum efeito danoso que o salbutamol, uma vez secretado no leite materno, possa trazer ao neonato.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Este produto contém salbutamol, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O salbutamol e as drogas β-bloqueadoras não seletivas, como o propranolol, não devem ser prescritos para uso concomitante.

O salbutamol não é contraindicado para pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar 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.

Este medicamento apresenta-se na forma de uma solução oral límpida, incolor, sabor e odor característicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Fls 005855
Proc. Nº 039/2024
Ass

prati donaduzzi

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso exclusivamente oral.

Sulfato de salbutamol xarope tem uma duração de ação de 4 a 6 horas na maioria dos pacientes.

Posologia

Adultos

A dose usualmente eficaz é de 4 mg de salbutamol (10 mL de xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Caso não se obtenha a broncodilatação adequada, cada dose pode ser gradualmente aumentada para até 8 mg (20 mL de xarope). Contudo, observou-se que alguns pacientes obtêm alívio adequado com 2 mg (5 mL de xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Para os pacientes muito sensíveis a estimulantes β-adrenérgicos, recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg (5 mL de xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Crianças

Crianças de 2 a 6 anos: 2,5 a 5 mL de xarope (1 a 2 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL de xarope (2 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças acima de 12 anos: 5 a 10 mL de xarope (2 a 4 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Idosos

Recomenda-se iniciar o tratamento com 5 mL de xarope (2 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns e comuns foram geralmente determinadas a partir de dados de estudos clínicos. Reações raras e muito raras foram geralmente determinadas a partir de dados espontâneos.

Reação muito comum (> 1/10): tremor.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): dor de cabeça; taquicardia; palpitações; câimbras musculares.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): hipocalemia (a terapia com agonistas $beta_2$-adrenérgicos pode resultar em hipocalemia potencialmente grave); vasodilatação periférica; arritmia cardíaca, que inclui fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístole.

Reações muito raras (< 1/10.000): reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, urticária, broncoespasmo, hipotensão e desmaio; hiperatividade; sensação de tensão muscular.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sinais e sintomas mais comuns de superdosagem de salbutamol são resultados de eventos transitórios farmacologicamente associados aos beta-agonistas (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **REAÇÕES ADVERSAS**). Pode ocorrer hipocalemia na superdosagem deste medicamento e, nesse caso, os níveis séricos de potássio devem ser monitorados.

Acidose lática foi relatada na associação com doses terapêuticas elevadas, como nas overdoses de terapia com beta-agonista de curta duração. Portanto, o monitoramento para a elevação do lactato sérico e consequente acidose metabólica (especialmente se houver persistência ou agravamento da taquipneia, apesar da resolução de outros sinais de broncoespasmo, como sibilos) pode ser indicado no cenário de overdose. Náuseas, vômitos e hiperglicemia foram relatados predominantemente em crianças e quando a superdosagem deste medicamento se deu por via oral.

Tratamento

O tratamento deve ser direcionado de acordo com estado clínico do paciente ou conforme indicado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0030

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

005856
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

RECICLÁVEL

prati donaduzzi

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida
08/04/2021	1341921/21-8	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida
08/10/2018	0973084/18-2	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE	VPS	Embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida
30/06/2016	2008769/16-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula –	12/12/2011	771817/11-9	Ampliação do prazo de validade	02/05/2016	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL, acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida

0058577
Proc. Nº 039/2024
Ass.

		RDC 60/12							
25/07/2014	0604101/14-9	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE	VPS	Embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL, acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida
21/03/2014	0210015/14-1	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula		-	-	-	-	-	Embalagem com 1 frasco de 100 mL ou 120 mL, acompanhado de copo-medida ou em embalagem com 50 frascos de 100 mL ou 120 mL acompanhados de copos-medida

0005858
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Fls 005859
Proc. Nº 039/2024
Ass

HYPOFARMA

cloridrato de lidocaína
sem vasoconstritor

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

20mg/mL

005860
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO
Solução injetável – 20mg/mL:
Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL
Caixa com 100 ampolas de vidro incolor de 5 mL

USO PARENTERAL
ANESTESIA LOCORREGIONAL
NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de lidocaína..... 20 mg
(equivalente a 21,33 mg de cloridrato de lidocaína monoidratado)
Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de lidocaína solução injetável é indicado para produção de anestesia local ou regional por técnicas de infiltração como a injeção percutânea; por anestesia regional intravenosa; por técnicas de bloqueio de nervo periférico como o plexo braquial e intercostal; e por técnicas neurais centrais, como os bloqueios epidural lombar e caudal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mistura de enantiômeros da bupivacaína em diferentes formulações, S75-R25 ou S90-R10, foi proposta objetivando menor cardiotoxicidade e bloqueio motor satisfatório. O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de instalação e o grau de bloqueio motor utilizando a bupivacaína com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5%, a bupivacaína racêmica a 0,5% e a lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien. Participaram do estudo 45 pacientes, com idade acima de 60 anos, programados para tratamento cirúrgico de catarata sob bloqueio retrobulbar, precedido pela acinesia de O'Brien. A instalação do bloqueio motor e o grau máximo de bloqueio foram obtidos com mais rapidez com a lidocaína a 2%. Cangiani Luis Henrique, Cangiani Luiz Marciano, Pereira Antônio Márcio de Safim Arantes. Bupivacaína com excesso enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, bupivacaína racêmica a 0,5% e lidocaína a 2%

005861
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien: estudo comparativo. Rev. Bras. Anestesiol. 2007; 57(2): 136-146.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Descrição

As soluções injetáveis de cloridrato de lidocaína contém o anestésico local cloridrato de lidocaína com
indicação para infiltração e bloqueios nervosos.
O cloridrato de lidocaína é um anestésico local do tipo amida, quimicamente designado como monocloridrato de 2-(dietilamino)-N-(2,6- dimetilfenil)-acetamida monoidratado. É um pó branco, muito solúvel em água.
O cloridrato de lidocaína é uma solução estéril, apirogênica.
O pH da solução sem vasoconstritor é de 5,0 a 7,0.

Farmacologia clínica

Mecanismo de Ação: A lidocaína estabiliza a membrana neuronal por inibição dos fluxos iônicos necessários para o início e a condução dos impulsos efetuando deste modo à ação do anestésico local.

Hemodinâmica

Níveis sanguíneos excessivos podem causar mudanças no ritmo cardíaco, na resistência periférica total e na pressão arterial média. Com o bloqueio neural central estas alterações podem ser atribuíveis ao bloqueio das fibras autônomas, a um efeito depressivo direto do agente anestésico local nos vários componentes do sistema cardiovascular e/ou nos receptores beta-adrenérgicos. O efeito produzido é normalmente uma hipotensão moderada quando as doses recomendadas não são excedidas.

Farmacocinética e metabolismo

As informações procedentes de diversas formulações, concentrações e usos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após administração parenteral, sendo que o índice de absorção depende de vários fatores, tais como, local da administração e a presença ou não de um agente vasoconstritor. Com exceção da administração intravascular, os mais altos níveis sanguíneos obtidos foram após o bloqueio do nervo intercostal e os menores foram após administração subcutânea.
A ligação plasmática da lidocaína depende da concentração do fármaco e a fração ligada diminui com o aumento da concentração.
Em concentrações de 1 a 4 µg de base livre por mL, 60% a 80% de lidocaína liga-se às proteínas. A ligação também depende da concentração plasmática do alfa-1-ácido glicoproteína. A lidocaína atravessa as barreiras cerebral e placentária, possivelmente por difusão passiva
A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e o restante inalterado do fármaco e metabólitos é excretado pelos rins. A biotransformação inclui N-desalquilação oxidativa, hidroxilação do anel, clivagem da ligação amida e conjugação. A N-desalquilação, um grau maior de biotransformação, produz os metabólitos monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida. As ações farmacológica e toxicológica desses metabólitos são similares, mas menos potentes do que aqueles da lidocaína.

005862
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Aproximadamente 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de vários metabólitos e menos que 10% é excretada inalterada. O metabólito primário da urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. A meia-vida de eliminação da lidocaína após injeção intravenosa em bolus ocorre caracteristicamente entre 1,5 a 2,0 horas. Justamente pelo seu rápido índice de metabolização, qualquer condição que afete a função do fígado poderá alterar a cinética da lidocaína.
A meia-vida poderá ser prolongada em dobro, ou mais, em pacientes com disfunção hepática.
As disfunções renais não afetam a cinética da lidocaína, porém podem aumentar o acúmulo de metabólitos. Os fatores como acidose e o uso de estimulantes e depressores do SNC afetam os níveis de lidocaína no SNC, necessários para produzir claros efeitos sistêmicos. As manifestações adversas tornam-se aparentes com o aumento dos níveis plasmáticos venosos acima de 6 μg de base livre por mL. Em animais (macaco Rhesus) os níveis sanguíneos arteriais de 18 a 21 μg/mL levaram ao início de atividade convulsiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A lidocaína é contraindicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade a anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O PRODUTO SOMENTE DEVERÁ SER ADMINISTRADO POR PROFISSIONAIS EXPERIENTES NO DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA TOXICIDADE DOSE-DEPENDENTE EMPREGADA E DE OUTRAS EMERGÊNCIAS AGUDAS QUE POSSAM SURGIR DO TIPO DE BLOQUEIO UTILIZADO, E SOMENTE DEPOIS DE SE ASSEGURAR A DISPONIBILIDADE IMEDIATA DE OXIGÊNIO E DE OUTROS FÁRMACOS PARA RESSUSCITAÇÃO, DE EQUIPAMENTOS DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR E DE PESSOAL TREINADO NECESSÁRIO PARA TRATAMENTO E CONTROLE DAS REAÇÕES TÓXICAS E EMERGÊNCIAS RELACIONADAS.
A FALTA OU A DEMORA NO ATENDIMENTO DA TOXICIDADE DOSE-RELACIONADA DO FÁRMACO E DA HIPOVENTILAÇÃO, SEJA QUAL FOR O MOTIVO E/OU ALTERAÇÕES NA SENSIBILIDADE, PODERÁ LEVAR AO DESENVOLVIMENTO DA ACIDOSE, PARADA CARDÍACA E POSSÍVEL ÓBITO.

Quando apropriado, os pacientes devem ser informados anteriormente da possibilidade de perda temporária da sensação e atividade motora na metade inferior do corpo após administração de anestesia epidural.
A segurança e a eficácia da lidocaína dependem da dose correta, técnica adequada, precauções adequadas e rapidez nas emergências.
Equipamento de ressuscitação, oxigênio e outros medicamentos utilizados no procedimento de ressuscitação devem estar disponíveis para uso imediato.
A menor dose que resultar em anestesia efetiva deverá ser usada para evitar altos níveis plasmáticos e graves reações adversas.

FLS 005863
Proc. Nº 039/2024
ASS

Para evitar a injeção intravascular, deverá ser realizado aspiração antes de a solução anestésica ser injetada. A agulha deve ser reposicionada até que não apareça nenhum retorno de sangue na aspiração. Entretanto, a ausência de sangue na seringa não garante que a injeção intravascular tenha sido evitada.

A aspiração da seringa deve também ser realizada antes e durante cada injeção suplementar, quando for utilizada técnica com cateter. Durante a administração da anestesia epidural, recomenda-se que uma dose teste seja administrada inicialmente e que o paciente seja monitorado para a detecção de toxicidade no sistema nervoso central e toxicidade cardiovascular, bem como para os sinais de administração intratecal não intencional, antes de prosseguir com a aplicação. Quando condições clínicas permitirem, deve ser considerado o uso de soluções anestésicas locais que contenham epinefrina, para a dose teste, porque alterações circulatórias compatíveis com a epinefrina podem também servir como sinal de alerta de injeção intravascular não intencional.

As repetidas doses de lidocaína podem causar aumentos significativos de seu nível plasmático, com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo deste ou de seus metabólitos.

A tolerância a níveis sanguíneos elevados varia com o estado do paciente. Pacientes idosos, debilitados, pacientes com doenças agudas e crianças, deverão receber doses reduzidas de acordo com suas idades e condições físicas.

A lidocaína deve também ser usada com precaução em pacientes em estado de choque grave ou com bloqueio cardíaco. A anestesia epidural lombar ou caudal deve ser usada com extrema precaução em pessoas com as seguintes condições: existência de doença neurológica, deformidades espinhais, septicemia e hipertensão grave.

Cuidadoso e constante monitoramento cardiovascular e respiratório (adequada ventilação), sinais vitais e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Deverá também ser lembrado em tais momentos que agitação, ansiedade, zumbido, vertigem, visão nebulosa, tremores, depressão ou sonolência podem representar os primeiros sinais de toxicidade do sistema nervoso central. Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados no fígado, portanto, a lidocaína deve ser usada com cuidado em pacientes com doenças hepáticas. Os pacientes com doença hepática grave devido à sua reduzida capacidade de metabolização dos anestésicos locais oferecem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. A lidocaína deve também ser usada com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, devido a uma menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos.

A lidocaína deve ser usada com cuidado em pessoas com conhecida sensibilidade à ela.

Pacientes alérgicos aos derivados do ácido para-aminobenzóico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.

Uso nas regiões da cabeça e pescoço:

Pequenas doses injetadas de anestésico local em regiões da cabeça e pescoço, incluindo bloqueio retrobulbar, dental e gânglio estrelado, podem produzir reações adversas similares à toxicidade sistêmica observada com injeções intravasculares não intencionais de grandes doses. Confusão, convulsão, cegueira temporária, depressão respiratória e/ou parada respiratória e estimulação ou depressão cardiovascular têm sido relatados. Estas reações podem ser devido à

005864
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

injeção intra-arterial do anestésico local com fluxo retrógrado na circulação cerebral. Os pacientes que recebem estes bloqueios devem ter sua circulação e respiração monitoradas e serem constantemente observados. Equipamento de ressuscitação e pessoal treinado para tratamento das reações adversas devem estar imediatamente disponíveis. As doses recomendadas não devem ser excedidas. (Ver Posologia).

Carcinogenicidade, mutagenicidade e diminuição da fertilidade:
A lidocaína atravessa a placenta; no entanto, ele não está associado ao aumento do risco de malformações. Em estudos com animais lidocaína não foi teratogênica. No entanto, devido à falta de informação humana, a lidocaína deve ser usada durante a gravidez somente se o benefício potencial compensar o risco potencial para o feto.
Os dados do Collaborative Perinatal Project sugerem que a exposição à lidocaína cedo na gravidez não está associada com um risco aumentado de malformações.
Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos que receberam subdoses até 60 mg / kg (1200 vezes a administração dérmica única de 0,5 mg de lidocaína em uma pessoa de 60 kg).

GRAVIDEZ: Categoria B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista

Efeitos teratogênicos: Os estudos de reprodução têm sido realizados em ratos com doses até 6,6 vezes maiores que a dose humana e não revelaram evidências de danos ao feto causados pela lidocaína. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Os estudos em reprodução animal nem sempre são úteis para reproduzir as respostas humanas. Considerações gerais devem ser levadas em conta antes da administração da lidocaína em mulheres com potencial de gravidez, especialmente aquelas em início de gravidez quando ocorre a organogênese máxima.

Trabalho de parto e parto:
Os anestésicos locais atravessam rapidamente a placenta e quando usados para a anestesia epidural, paracervical, bloqueio do pudendo ou bloqueio caudal, podem causar intensidades variáveis de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido (Ver Farmacologia Clínica e Farmacocinética). O potencial tóxico depende do procedimento realizado, do tipo e quantidade do medicamento usado e técnica da administração. As reações adversas na parturiente, feto e recém-nascido envolvem alterações no tono vascular periférico do sistema nervoso central e na função cardíaca.
A hipotensão materna é uma consequência da anestesia regional. Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos.
A elevação dos membros inferiores e o decúbito lateral esquerdo da paciente ajudam a prevenir a queda na pressão sanguínea.
O ritmo cardíaco fetal também deve ser monitorado constantemente, e o monitoramento eletrônico fetal é muito aconselhável.
A anestesia epidural, espinhal, paracervical ou bloqueio dos pudendos, pode alterar as contrações durante o trabalho de parto por mudanças na contractilidade uterina ou na força de

Fls 005865
Proc. Nº 039/2024
Ass

expulsão.
Em um estudo do bloqueio anestésico paracervical foi associada uma diminuição na duração média do primeiro estágio do trabalho de parto e facilidade da dilatação cervical.
Entretanto, a anestesia espinhal e epidural tem demonstrado prolongar o segundo estágio do trabalho de parto, removendo o reflexo de expulsão ou por interferência da função motora. O uso de anestésicos em obstetrícia pode aumentar a necessidade de fórceps.
Após o uso de anestésicos locais durante o trabalho de parto e parto pode ocorrer diminuição da força e tônus muscular durante o primeiro ou segundo dia de vida do recém-nascido.
É desconhecida a importância destes efeitos permanecerem por longos períodos. Pode ocorrer bradicardia fetal em 20% a 30% das pacientes que receberam anestesia por bloqueio através do nervo paracervical, com anestésicos locais do tipo amida, podendo estar associada com a acidose fetal.
O ritmo cardíaco fetal deve ser sempre monitorado durante a anestesia paracervical.
O médico deve analisar o potencial risco-benefício no bloqueio paracervical em partos prematuros, toxemia da gestante e perigo fetal.
A observação das doses recomendadas é de máxima importância em bloqueio paracervical obstétrico. Insucessos na obtenção de analgesia adequada com a dosagem recomendada deve levar a suspeita de injeção intravascular ou intracraniana fetal.
Casos de injeção não intencional intracraniana fetal, de solução anestésica local, têm sido relatados após bloqueio paracervical ou dos pudendos ou ambos.
Os bebês assim afetados apresentam depressão neonatal, por razão não esclarecida, imediatamente após o nascimento, que pode estar relacionada com altos níveis séricos de anestésico local, e muitas vezes manifestam convulsões dentro de 6 horas.
O imediato uso de medidas de suporte combinado com a excreção urinária forçada do anestésico local tem sido utilizado com sucesso para o controle desta complicação.
Foram relatadas convulsões maternas e colapso cardiovascular após o uso de alguns anestésicos locais para o bloqueio paracervical em gravidez prematura (anestesia para aborto eletivo), lembrando que a absorção sistêmica nestas circunstâncias pode ser rápida. A dose máxima recomendada de cada medicamento não deve ser excedida.
A injeção deve ser feita lentamente e com frequente aspiração. Deve haver intervalo de 5 minutos, entre os lados.

Amamentação:
Da mesma forma que outros anestésicos locais, a lidocaína é excretada pelo leite materno, porém em pequenas quantidades, de tal modo que geralmente o risco é mínimo para a criança, quando utilizada nas doses terapêuticas.
Embora alguma quantidade de lidocaína apareça no leite materno após administração intravenosa (acidental ou intencional), a concentração não é para ser considerada farmacologicamente significativa. Qualquer quantidade encontrada no leite materno é ainda mais reduzida pela má biodisponibilidade oral para o lactente.
Segundo a Academia Americana de Pediatria e a Organização Mundial de Saúde a utilização de lidocaína pela mãe é compatível com a amamentação.

005866
Proc. Nº 039/2024
Ass

Uso pediátrico:
Dosagens em crianças devem ser reduzidas, correspondentes à idade, peso corporal e condições físicas. (Ver Posologia).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração simultânea de medicamentos vasopressores, para o tratamento da hipotensão relacionada aos bloqueios obstétricos e de substâncias ocitócicas do tipo Ergô, poderá causar hipertensão grave e persistente ou acidentes cerebrovasculares.

ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS:

A injeção intramuscular de cloridrato de lidocaína pode resultar no aumento do nível de creatinina fosfoquinase. Portanto, o uso da determinação desta enzima sem separação da isoenzima, como teste de diagnóstico para a presença de infarto agudo do miocárdio, pode ficar comprometido pela injeção intramuscular de cloridrato de lidocaína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente entre 15 e 30°C.
O prazo de validade do produto é de 24 meses. Após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.
Os produtos parenterais deverão ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor do produto antes da administração. Não usar o produto se este contiver precipitado ou se sua coloração estiver rosada ou mais escura que levemente amarelada.
Agentes desinfetantes contendo metais pesados, que causem liberação dos respectivos íons (mercúrio, zinco, cobre, etc.) não devem ser usados na desinfecção da pele ou membranas mucosas, pois têm sido relatadas incidências de inchaço e edema.
A solução não deve ser mantida em contato com metais, porque o anestésico local promove a ionização do metal, liberando íons na solução, os quais podem ocasionar irritação tissular no local da injeção.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Características físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

NO SENTIDO DE EVITAR ACIDENTES, NÃO SE RECOMENDA UTILIZAR FRASCOS VAZIOS DE SOLUÇÕES ANESTÉSICAS PARA ARMAZENAR QUAISQUER OUTRAS SOLUÇÕES, AINDA QUE TEMPORARIAMENTE.
É RECOMENDÁVEL ESVAZIAR E DESCARTAR FRASCOS PARCIALMENTE UTILIZADOS.

005867
Fls
Proc. Nº 039/2024
ASS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Tabela de Dosagens Recomendadas, abaixo, resume os volumes e concentrações de cloridrato de lidocaína para os vários tipos de procedimentos anestésicos. As dosagens sugeridas nesta tabela são para adultos normais saudáveis e refere-se ao uso de solução sem vasoconstritor.

Quando grandes volumes são necessários, somente soluções com vasoconstritor devem ser usadas, exceto naqueles casos em que os fármacos vasopressores são contraindicados.

Estas doses recomendadas servem somente como guia para a quantidade de anestésico necessária na maioria dos procedimentos de rotina. Os volumes e concentrações reais a serem usadas dependem de fatores tais como, o tipo e extensão do procedimento cirúrgico, intensidade da anestesia e extensão do relaxamento muscular necessário, duração necessária da anestesia e da condição física do paciente. Em todos os casos devem ser adotadas a mais baixa concentração e a menor dose que produzam os resultados desejáveis. As dosagens devem ser reduzidas para crianças, para pacientes idosos e debilitados e para pacientes com doenças cardíacas e/ou hepáticas.

O início da anestesia, a duração da anestesia e a extensão do relaxamento muscular são proporcionais ao volume e concentração (dose total) do anestésico local usado.

Portanto, o aumento de concentração e volume de cloridrato de lidocaína injetável diminui o tempo de início da anestesia, prolonga a duração da anestesia, promove uma grande extensão do relaxamento muscular e aumenta a expansão segmentar da anestesia.

Entretanto, o aumento de concentração e volume do cloridrato de lidocaína injetável, pode resultar numa profunda queda de pressão sanguínea quando usado em anestesia epidural.

Embora a incidência de outros efeitos com lidocaína seja muito baixa, deve ser executado com cautela o emprego de grandes volumes e concentrações, visto que a incidência de outros efeitos é diretamente proporcional à dose total do agente anestésico local injetado.

Dosagens Recomendadas da Solução Injetável de cloridrato de lidocaína sem vasoconstritor (sem epinefrina).

INFILTRAÇÃO

Infiltração Percutânea: concentração: 0,5 ou 1,0 %; volume 1 a 60 mL; dose total 5 a 300 mg

Infiltração Regional Intravenosa: concentração: 0,5%; volume 10 a 60 mL; dose total 50 a 300 mg

Bloqueio Nervoso Periférico Braquial: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg

Bloqueio Nervoso Periférico Dental: concentração: 2,0 %; volume 1 a 5 mL; dose total 20 a 100 mg

Bloqueio Nervoso Periférico Intercostal: concentração: 1,0 %; volume 3 mL; dose total 30 mg

Bloqueio Nervoso Periférico Paravertebral: concentração: 1,0 %; volume 3 a 5 mL; dose total 30 a 50 mg

Bloqueio Nervoso Periférico Pudendo (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10 mL; dose total 100 mg

005868
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

PARACERVICAL
Analgesia Obstétrica (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10 mL; dose total 100 mg

BLOQUEIO NEURAL SIMPÁTICO
Cervical (gânglio estrelado): concentração: 1,0 %; volume 5 mL; dose total 50 mg
Lombar: concentração: 1,0 %; volume 5 a 10 mL; dose total 50 a 100 mg

BLOQUEIO NEURAL CENTRAL
Epidural* Torácico: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30 mL; dose total 200 a 300 mg
Epidural* Lombar: concentração: 1,0 %; volume 25 a 30 mL; dose total 250 a 300 mg
Epidural* Analgesia: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg
Epidural* Anestesia: concentração: 2,0 %; volume 10 a 15 mL; dose total 200 a 300 mg
Caudal Analgesia Obstétrica: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30 mL; dose total 200 a 300 mg
Caudal Analgesia Cirúrgica: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg

* A dose é determinada pelo número de dermátomos a serem anestesiados (2 a 3 mL/dermátomo). Observação: As concentrações e volumes sugeridos servem somente como um guia. Outros volumes e concentrações podem ser usados contanto que as doses máximas recomendadas não sejam excedidas.

BLOQUEIO EPIDURAL CAUDAL E LOMBAR:
Como precaução para possíveis reações adversas, observadas quando da perfuração não intencional no espaço subaracnóideo, uma dose teste de 2 a 3 mL de cloridrato de lidocaína a 1,5% deve ser administrada durante no mínimo 5 minutos antes da injeção do volume total necessário para o bloqueio epidural lombar ou caudal. A dose teste deve ser repetida em pacientes em que houve deslocamento do cateter.
A epinefrina, se contida na dose teste (10 a 15 μg têm sido sugeridos), pode servir como precaução de injeção intravascular não intencional.
Se injetado dentro do vaso sanguíneo, esta quantidade de epinefrina produz uma transitória "reação epinefrina" dentro de 45 segundos, consistindo no aumento do batimento cardíaco e pressão sanguínea sistólica, palidez perioral, palpitação e inquietação no paciente não sedado.
O paciente sedado pode exibir somente um aumento na pulsação de 20 ou mais batimentos por minuto por 15 ou mais segundos.
Pacientes sob a ação de betabloqueadores podem não manifestar alterações no batimento cardíaco, mas a pressão sanguínea monitorada pode detectar um aumento leve da pressão sanguínea sistólica. Deve-se aguardar um tempo adequado para o início da anestesia após a administração de cada dose teste.
No caso de injeção conhecida de grande volume de solução de anestésico local dentro do espaço subaracnóideo, após adequada ressuscitação e se o cateter estiver posicionado, considerar a recuperação do medicamento por drenagem em quantidade moderada do líquor (cerca de 10 mL) através do cateter epidural.

005869
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

DOSAGENS MÁXIMAS RECOMENDADAS:

• **Adultos**: lidocaína usada sem epinefrina, a dose máxima individual não deve exceder 4,5 mg/Kg do peso corporal e em geral recomenda-se que a dose máxima total não exceda 300 mg. Para anestesia epidural ou caudal contínua, a dose máxima recomendada não deve ser administrada em intervalos menores que 90 minutos.

Quando anestesia epidural lombar ou caudal contínua for usada para procedimentos não obstétricos, uma quantidade maior de fármaco pode ser administrada para a produção adequada de anestesia.

A dose máxima recomendada por um período de 90 minutos de cloridrato de lidocaína para bloqueio paracervical em pacientes obstétricos e não obstétricos é de 200 mg.

Usualmente aplicam-se 50% da dose total em cada lado. Injetar lentamente esperando 5 minutos para cada lado.

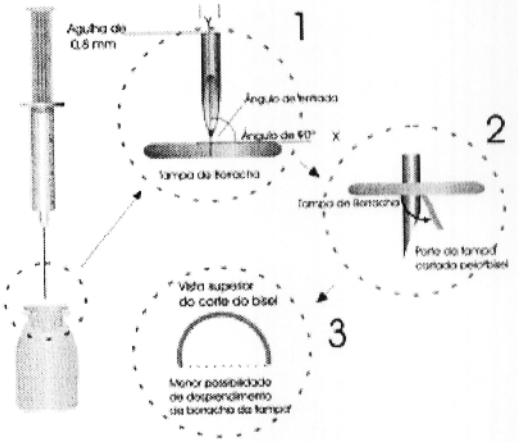
• **Crianças:** é difícil a recomendação de dose máxima sobre qualquer fármaco para crianças, pelas variações em função da idade e peso. Para crianças com mais de 3 anos de idade que tenham uma massa corporal normal sem gordura e desenvolvimento normal do corpo, a dose máxima recomendada é determinada pela idade e o peso da criança. Por exemplo, para uma criança com 5 anos pesando cerca de 25 kg, a dose de cloridrato de lidocaína não deve exceder 75 a 100 mg (3,0 a 4,0 mg/kg).

Na prevenção contra toxicidade sistêmica, apenas pequenas concentrações e doses efetivas devem ser as usadas. Em alguns casos será necessário ter disponíveis concentrações diluídas com 0,9% de cloreto de sódio injetável para obter concentrações finais necessárias.

ATENÇÃO

Com o objetivo de evitar o aparecimento de particular de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, prosseguir da seguinte forma:

1- Encaixar uma agulha de injeção de, no máximo ,0,8mm de calibre;
2- Segurar a seringa verticalmente à borracha;
3- Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
4- Aspirar a solução com a seringa, de acordo com o volume desejado;
5- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área demarcada (ISO 7864).



Fls 005870
Proc. Nº 039/2024
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas a seguir foram obtidas de dados de farmacovigilância e na literatura médica. Como estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou relação causal com a exposição do medicamento.

Reação muito comum (>1/10): Eritema (vermelhidão da pele) e petéquias (pontos vermelhos).

Reação comum (>1/100 e <1/10): Edema (inchaço) e prurido (coceira).
As Reações muito comuns e comuns foram descritas em adultos e crianças não graves.
Reações adversas com frequência desconhecida: Cefaleia (dor de cabeça), sensação de ardência nos olhos, hiperemia conjuntiva (olho vermelho) e alteração no epitélio córneo (superfície dos olhos).

Referência: Micromedex® Solutions. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc.; 2015. Lidocaine: Avaliações DRUGDEX®; [citado 22 set 2015]; [267 páginas].

Sistêmicos: hipersensibilidade, idiossincrasia ou da tolerância diminuída por parte do paciente.

Sistema nervoso central: crises de ausência, nervosismo, apreensão, euforia, confusão, vertigem, sonolência, zumbido, visão nebulosa ou dupla, vômitos, sensação de calor, frio ou entorpecimento, contrações, tremores, convulsões, inconsciência, depressão e parada respiratória.

Sistema cardiovascular: bradicardia, hipotensão e colapso cardiovascular, podendo resultar em parada cardíaca.

Alérgicas: As reações alérgicas são caracterizadas por lesões cutâneas, urticária, edema ou reações anafilactóides. As reações alérgicas resultantes da sensibilidade à lidocaína são extremamente raras e quando ocorrem devem ser monitoradas por meios convencionais. A detecção da sensibilidade por testes na pele é de valor duvidoso.

Neurológicas: As incidências de reações adversas associadas ao uso de anestésicos locais podem estar relacionadas à dose total administrada e dependem também da particularidade do fármaco usado, a via de administração e o estado físico do paciente.
Em estudo realizado com 10.440 pacientes que receberam lidocaína para anestesia espinhal, a incidência de reações adversas relatadas foi de cerca de 3% para dor de cabeça postural, hipotensão e dor nas costas; 2% para tremores e menos que 1 % para sintomas nervosos periféricos, náusea, respiração inadequada e visão dupla. Muitas dessas observações podem estar relacionadas com a técnica anestésica usada, com ou sem a contribuição do anestésico local.
Na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar pode ocorrer introdução não intencional no espaço subaracnóideo pelo cateter. Subsequentes reações adversas podem depender particularmente da quantidade de fármaco administrado no espaço subaracnóideo. Isto pode

1005871
Proc. Nº 039/2024

incluir bloqueio espinhal de grandeza variada (incluindo bloqueio espinhal total), hipotensão secundária ao bloqueio espinhal, perda do controle da bexiga e intestino, e perda da sensação perineal e função sexual. A persistente deficiência motora, sensorial e/ou autonômica (controle do esfíncter) de alguns segmentos espinhais inferiores, com lenta recuperação (vários meses) ou incompleta recuperação, tem sido relatada raramente, quando da realização de bloqueio epidural caudal ou lombar. Dores nas costas e cefaleia têm sido observadas na utilização destes procedimentos anestésicos.
Há relatos de casos permanentes de lesões na musculatura extraocular, necessitando de cirurgia reparatória devido à administração retrobulbar.

Referência: Lidocaine Side Effects - Drugs [Internet]. Auckland: Drugsite Trust; 2015 [acesso em 2015 Dec 17]. Disponível em: http://www.drugs.com/sfx/lidocaine-side-effects.html

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

10. SUPERDOSE

As emergências decorrentes da administração de anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou à injeção acidental subaracnóidea da solução anestésica. (Ver Reações Adversas e Precauções).

CONDUTA NAS EMERGÊNCIAS PROVOCADAS POR ANESTÉSICOS LOCAIS:

A primeira consideração é a prevenção, através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais respiratórios e cardiovasculares, e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser prontamente administrado oxigênio. O primeiro passo no controle das convulsões, como também da hipoventilação ou apneia decorrentes da injeção não intencional no espaço subaracnóideo, consiste no estabelecimento imediato de acesso para a manutenção das vias aéreas e de uma ventilação assistida e efetiva com oxigênio, com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Imediatamente após a instituição dessas medidas ventilatórias, deverá ser avaliada a adequação circulatória, mantendo sempre em mente que os fármacos comumente usados para tratar as convulsões, algumas vezes deprimem a circulação quando injetados intravenosamente.
Caso as convulsões persistam após a instituição de suporte respiratório e se o estado circulatório assim o permitir, poderão ser administrados, por via intravenosa, pequenas quantidades de barbitúricos (como tiopentona 1-3 mg/kg) de ação ultracurta, ou um benzodiazepínico do tipo diazepam (0,1 mg/kg). O médico deverá estar familiarizado com o uso dos anestésicos locais em conjunto com esses fármacos, antes de usá-los. Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se instituir tratamento de ressuscitação cardiopulmonar.
O tratamento de suporte da depressão circulatória poderá necessitar de administração de fluidos por via intravenosa, e quando apropriado, um vasopressor segundo a necessidade da situação clínica.
Se não tratadas imediatamente, tanto as convulsões como a depressão cardiovascular poderão

resultar em hipoxia, acidose, bradicardia, arritmias e parada cardíaca.
Uma hipoventilação ou apneia, decorrentes da injeção subaracnóidea não intencional, pode produzir os mesmos sintomas, e também levar a uma parada cardíaca caso o suporte de ventilação não seja instituído. A intubação endotraqueal, empregando fármacos e técnicas familiares ao clínico, poderá ser indicada após administração inicial de oxigênio através de máscara, e também no caso de haver dificuldade na manutenção das vias aéreas do paciente, ou quando o suporte ventilatório prolongado, assistido ou controlado, esteja indicado.
A diálise é de pouco valor no tratamento de superdosagem aguda com lidocaína.
As emergências decorrentes da administração de anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou à injeção acidental subaracnóidea da solução anestésica. (Ver Reações Adversas e Precauções).
Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS



MS 1.0387.0041
Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva
CRF - MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
R. Dr. Irineu Marcellini, 303 - Ribeirão das Neves/MG
CNPJ.: 17.174.657/0001-78

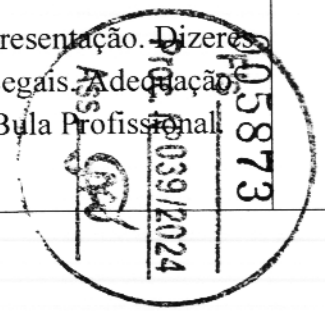
Indústria Brasileira
SAC 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/04/2007	19230707/2	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/04/2007	19230707/2	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/04/2007	Alteração de todo o texto da bula de acordo com o novo modelo de bula padrão.	VP	Solução injetável – 20mg/mL: Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL
12/01/2016	11553331/62	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	11553331/62	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 60/2012 e à bula padrão.	VP	Solução injetável – 20mg/mL: Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL
28/06/2018	0516735/18-3	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	0516735/18-3	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	Alteração do texto da bula em conformidade com a bula do medicamento referência.	VP	Solução injetável – 20mg/mL: Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL
20/04/2021	1514866/21-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	1514866/21-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	Apresentação, Dizeres Legais, Adequação Bula Profissional	VP	Todas



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/02/2023	0194893/23-5	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2023	0194893/23-5	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2023	6. Como devo usar este medicamento?	VP	20MG/ML SOL INJ IV/IM CX 25 FA VD TRANS X 20ML 20MG/ML SOL INJ IV/IM CX 100 AMP VD TRANS X 5ML
21/06/2023	0633609/23-4	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2022	4474912/22-1	10980 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas em solução	Aprovação condicional em 22/05/2023 pela RE 1752 (18/05/2023)	Composição (inclusão do corretor de pH)	VP/VPS	20MG/ML SOL INJ IV/IM CX 25 FA VD TRANS X 20ML 20MG/ML SOL INJ IV/IM CX 100 AMP VD TRANS X 5ML
25/08/2023	xxxxxx	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2023	xxxxxx	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2023	Adequação da equivalência sal-base conforme medicamento de referência	VP/VPS	20MG/ML SOL INJ IV/IM CX 25 FA VD TRANS X 20ML 20MG/ML SOL INJ IV/IM CX 100 AMP VD TRANS X 5ML

Proc. Nº 039/2024
Fls 005874
Ass

equiplex

005875
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

SOLUÇÃO FISIOLÓGICA DE CLORETO DE SÓDIO EQUIPLEX

Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA

Solução injetável

cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%)

Av. Thumbergia, Qd K, Lt 01 – Bairro Expansul – CEP: 74986-710 – PABX: (062) 4012-1103 FAX: (062) 4012-1101-
Aparecida de Goiânia -GO - Brasil Insc. Estadual: 10.150.166-8 **http: //www.equiplex.com.br**

equiplex

Fls 005876
Proc. Nº 039/2024
Ass

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

SOLUÇÃO FISIOLÓGICA DE CLORETO DE SÓDIO EQUIPLEX
cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%)

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.

Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 200 amp plas pe trans x 10mL
Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 70 fr plas pe trans sist fech x 50mL
Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 70 fr plas pe trans sist fech x 100mL
Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 40 fr plas pe trans sist fech x 250mL
Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 24 fr plas pe trans sist fech x 500mL
Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 12 fr plas pe trans sist fech x 1000mL

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:
cloreto de sódio.....9 mg
Excipiente: água para injeção q.s.p.....1 mL

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:
sódio (Na^+) .....154 mEq/L
cloreto (Cl^-).....154 mEq/L
osmolaridade.....308 mOsm/L
pH.....4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%) é utilizada para o restabelecimento de fluido e eletrólitos. A solução também é utilizada como repositora de água e eletrólitos em caso de alcalose metabólica de grau moderado, em carência de sódio e como diluente para medicamentos.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O sódio é o principal cátion e o cloreto o principal ânion do fluido extracelular.
Os níveis de sódio normalmente determinam o volume do fluido extracelular e ele é um importante regulador da osmolaridade, do equilíbrio ácido-base e auxilia na estabilização do potencial de membrana das células.
Os íons de sódio circulam através da membrana celular por meio de vários mecanismos de transporte, dentre eles a bomba de sódio (Na - K - ATPase). O sódio também desempenha importante papel na neurotransmissão, na eletrofisiologia cardíaca e no metabolismo renal.
O excesso de sódio é excretado principalmente pelo rim, pequenas porções pelas fezes e através da sudorese. O cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%) é fundamental para manter o equilíbrio sódio potássio e contribuir para a recuperação da manutenção da volemia.

3. CONTRAINDICAÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%) é contraindicada em casos de hipernatremia, retenção hídrica e hipercloremia.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%) deve ser usada com cautela em pacientes hipertensos, com insuficiência cardíaca congestiva e pré-eclâmpsia, insuficiência renal grave, edema pulmonar, e obstrução do trato urinário.
Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada, ou sempre que a condição do paciente demonstrar necessidade de tais avaliações.
Devem ser tomados cuidados na administração de solução injetável de Cloreto de Sódio em pacientes recebendo corticosteroides, corticotropina ou medicamentos que possam causar retenção de sódio.

equiplex

Fls 005877
Proc. Nº 039/2024
Ass

Gravidez: Categoria C. Estudos da reprodução animal não demonstram que as soluções injetáveis de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%) possam interferir no desenvolvimento fetal, durante a lactação e amamentação.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.

Uso pediátrico, geriátrico e em outros grupos de risco

No caso da administração de soluções parenterais de grande volume, em pacientes idosos, pode ser necessário reduzir volume e a velocidade de infusão, para evitar a sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e renal.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devem ser avaliadas as características da compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos na solução de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%). Há incompatibilidade desta solução com anfotericina B, ocorrendo precipitação desta substância e com o glucagon. Consultar um farmacêutico sempre que necessário.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).
Prazo de validade: 24 meses após a 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.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Solução injetável límpida, incolor, inodora e isenta de particulado.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.
A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das determinações em laboratório.
Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e/ou quaisquer violações na embalagem primária.
A solução é acondicionada em frascos e/ou ampolas em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.
Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.

Para abrir:
Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução para administração.
No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:
- desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e;
- desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

Modo de usar Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV):
1. Remover o lacre de segurança, através de uma rotação no sentido horário;
2. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
3. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
4. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;

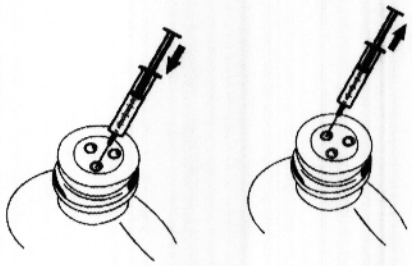
005878
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

Para adição de medicamentos:
Atenção: verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.

Apenas as embalagens que possuem dois sítios, um para o equipo e outro para a administração de medicamentos, poderão permitir a adição de medicamentos nas soluções parenterais.

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:
1. Preparar o sítio de injeção fazendo sua assepsia;
2. Utilizar uma seringa com agulha estéril para perfurar o sítio próprio para administração de medicamentos e injetar o medicamento na solução parenteral;
3. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
4. Pós liofilizados devem ser reconstituídos/suspendidos no diluente estéril e apirogênico adequado antes de ser adicionados à solução parenteral.



Para administração de medicamentos durante a administração da solução parenteral:
1. Fechar a pinça do equipo de infusão;
2. Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;
3. Utilizar seringa com agulha estéril para perfurar o sítio e adicionar o medicamento na solução parenteral;
4. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
5. Prosseguir a administração;
6. Caso for necessário a retirada de solução, pode ser utilizado o terceiro sítio, conforme figura abaixo.

Modo de usar Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPV):
1. Destaque a ampola plástica cuidadosamente no sentido do bico para base como na figura abaixo;
2. Empurre o lacre em um movimento de 45° e o gire para rompê-lo;
3. Introduza uma seringa estéril na abertura de sucção da ampola plástica;
4. Com a ampola plástica voltada para cima realize a transferência da solução para a seringa.



Posologia
O preparo e administração da Solução Parenteral devem obedecer à prescrição, precedida de criteriosa avaliação, pelo farmacêutico, da compatibilidade físico-química e da interação medicamentosa que possam ocorrer entre os seus componentes.

A dosagem deve ser adaptada de acordo com as necessidades de líquidos e eletrólitos de cada paciente.

8. REAÇÕES ADVERSAS

equiplex

Caso o medicamento não seja utilizado de forma correta, reações adversas podem ocorrer e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite no local de injeção, extravasamento e hipervolemia.
As reações adversas gerais incluem náuseas, vômito, diarreia, cólicas abdominais, redução da lacrimação, taquicardia, hipertensão, falência renal e edema pulmonar.
Em pacientes com ingestão inadequada de água a hipernatremia pode causar sintomas respiratórios como edema pulmonar, embolia ou pneumonia.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

9. SUPERDOSE

A infusão de grandes volumes pode ocasionar sobrecarga hídrica (hiper-hidratação) e alteração no balanço eletrolítico (hipernatremia, hipercloremia, hiperosmolaridade e efeitos acidificantes).
Nestes casos, instalar uma terapia de apoio e promover a interrupção da administração da solução parenteral, podendo haver a necessidade da administração de diuréticos e/ou diálise, caso haja comprometimento renal significativo.
Em pacientes com aumento moderado nos níveis de sódio, ofertar água via oral e restringir a ingestão de sódio.

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

005879
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.1772.0001
Responsável Técnico: Juliana Pereira de Castro - CRF/GO nº 19574
Registrado e produzido por:
Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA.
Av. Thumbergia, Quadra K, Lote 01 - Bairro Expansul
CEP: 74.986-710 - Aparecida de Goiânia – GO
CNPJ.: 01.784.792/0001-03

Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento ao Consumidor da Empresa
SAC: 0800-701-1103

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa conforme Instrução Normativa - IN nº 9, de 1º de agosto de 2016.

equiplex

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/12/2024	Aguardando notificação para gerar o número de expediente	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	Aguardando notificação para gerar o número de expediente.	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	- Alteração do Responsável Técnico - Revisão ortográfica e de conteúdo do texto	VPS	Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 200 amp plas pe trans x 10mL Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 70 fr plas pe trans sist fech x 50mL Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 70 fr plas pe trans sist fech x 100mL Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 40 fr plas pe trans sist fech x 250mL Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 24 fr plas pe trans sist fech x 500mL Solução injetável IV de cloreto de sódio 9mg/mL – cx 12 fr plas pe trans sist fech x 1000mL
	0394096240	10454 – ESPECÍFICO –	28/03/2024	0394096240	10454 – ESPECÍFICO –	28/03/2024	- Inclusão de apresentação:		

Av. Thumbergia, Qd K, Lt 01 – Bairro Expansul – CEP: 74986-710 – PABX: (062) 4012-1103 FAX: (062) 4012-1101-Aparecida de Goiânia -GO - Brasil Insc. Estadual: 10.150.166-8 http://www.equiplex.com.br

Proc. Nº 0394096240/2024 Ass. Rubrica 1905880

equiplex

28/03/2024		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9mg/mL sol inj iv cx 70 fr plas pe trans sist fech x 50mL - Dizeres Legais (Adequação dos dizeres legais conforme a RDC 47/2009 e suas alterações)	VPS	- 9mg/mL sol inj iv cx 200 amp plas pe trans x 10mL; - 9mg/mL sol inj iv cx 70 fr plas pe trans sist fech x 50mL; - 9mg/mL sol inj iv cx 70 fr plas pe trans sist fech x 100mL; - 9mg/mL sol inj iv cx 40 fr plas pe trans sist fech x 250mL; - 9mg/mL sol inj iv cx 24 fr plas pe trans sist fech x 500mL - 9mg/mL sol inj iv cx 12 fr plas pe trans sist fech x 1000mL.
10/10/2023	1077981236	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2023	1077981236	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2023	- DIZERES LEGAIS – (Responsável técnico)	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL; - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech; - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech; - Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. Fech; - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. Fech.
03/04/2023	0333228/23-5	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2023	0333228/23-5	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2023	Alteração do Responsável Técnico	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL; - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech;

Proc. Nº 0058881 039/2024 Ass

equiplex

									- Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech.; - Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. Fech; - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. fech.
26/05/2022	4214666/22-4	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2022	4214666/22-4	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2022	- Revisão ortográfica do texto - 8. REAÇÕES ADVERSAS (Adequação de frase obrigatória estabelecida pela RDC 406/20) - DIZERES LEGAIS – Responsável técnico	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech. - Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. fech. - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. fech.
19/03/2020	0836856/20-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2020	0836856/20-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2020	- DIZERES LEGAIS – Responsável técnico Logomarca	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech.

Av. Thumbergia, Qd K, Lt 01 – Bairro Expansul – CEP: 74986-710 – PABX: (062) 4012-1103 FAX: (062) 4012-1101-Aparecida de Goiânia -GO - Brasil Insc. Estadual: 10.150.165 - http://www.equiplex.com.br

Fls: 005882
Proc. Nº 039/2024
Ass

equiplex

									- Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. fech. - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. fech.
03/11/2016	2449023/16-7	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	2449023/16-7	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	Adequação de bula conforme a IN nº 9/2016 Desmembramento das bulas do 0,9% das outras concentrações	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech. - Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. fech. - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. fech.
27/05/2016	1830052/16-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	1830052/16-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	Atualização de Endereço do Fabricante	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech.

0035883
Proc. Nº 039/2024
Ass.

equiplex

									- Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. fech. - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. fech.
30/04/2014	0329124143	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	0329124143	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech. - Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. fech. - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. fech.

Fls 005884
Proc. Nº 039/2024
Ass

equiplex

Fls 005885
Proc. Nº 039/2024
Ass

SOLUÇÃO FISIOLÓGICA DE CLORETO DE SÓDIO EQUIPLEX

Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA

Solução injetável

cloreto de sódio 100mg/mL (10%), 175,5mg/mL (17,55%) e 200mg/mL (20%)

Av. Thumbergia, Qd K, Lt 01 – Bairro Expansul –CEP: 74986-710 – PABX: (062) 4012-1103 FAX: (062) 4012-1101-
Aparecida de Goiânia -GO - Brasil Insc. Estadual: 10.150.166-8 - **Http: //www.equiplex.com.br**

equiplex

Fls 005886
Proc. Nº 039/2024
Ass

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

SOLUÇÃO FISIOLÓGICA DE CLORETO DE SÓDIO EQUIPLEX
cloreto de sódio 100mg/mL (10%), 175,55mg/mL (17,55%) e 200mg/mL (20%)

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.

Solução Injetável IV de cloreto de sódio 100mg/mL - cx 200 amp plas trans x 10 mL
Solução Injetável IV de cloreto de sódio 175,5mg/mL - cx 200 amp plas trans x 10 mL
Solução Injetável IV de cloreto de sódio 200mg/mL - cx 200 amp plas trans x 10 mL

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução de 100mg/mL contém:
cloreto de sódio.....100mg
Excipiente: água para injeção q.s.p.....1 mL

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:
sódio (Na^+).....1711 mEq/L
cloreto (Cl^-).....1711 mEq/L
osmolaridade.....3422mOsm/L
pH.....4,5 – 7,0

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução de 175,55mg/mL contém:
cloreto de sódio.....175,55mg
Excipiente: água para injeção q.s.p.....1 mL

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:
sódio (Na^+).....3002 mEq/L
cloreto (Cl^-).....3002 mEq/L
osmolaridade.....6006mOsm/L
pH.....4,5 – 7,0

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução de 200mg/mL contém:
cloreto de sódio.....200mg
Excipiente: água para injeção q.s.p.....1 mL

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:
sódio (Na^+).....3422 mEq/L
cloreto (Cl^-).....3422 mEq/L
osmolaridade.....6844mOsm/L
pH.....4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao restabelecimento de fluido e eletrólitos. A solução também é utilizada como repositora de água e eletrólitos em caso de alcalose metabólica de grau moderado, em carência de sódio e como diluente para medicamentos.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O sódio é o principal cátion e o cloreto o principal ânion do fluido extracelular.
Os níveis de sódio normalmente determinam o volume do fluido extracelular e ele é um importante regulador da osmolaridade, do equilíbrio ácido-base e auxilia na estabilização do potencial de membrana das células. Os íons de sódio circulam através da membrana celular por meio de vários mecanismos de transporte, dentre eles a bomba de sódio (Na - K - ATPase).
O sódio também desempenha importante papel na neurotransmissão, na eletrofisiologia cardíaca e no metabolismo renal. O excesso de sódio é excretado principalmente pelo rim, pequenas porções pelas fezes e através da sudorese.

equiplex

O Cloreto de Sódio é fundamental para manter o equilíbrio sódio-potássio e contribuir para a recuperação da manutenção da volemia.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A solução de Cloreto de Sódio é contraindicada em casos de hipernatremia, retenção hídrica e hipercloremia. Deve ser usada com extrema cautela na insuficiência cardíaca congestiva leve, devendo ser evitada nos casos mais sérios, assim como na insuficiência renal grave e em condições edematosas com retenção de sódio.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A solução injetável de Cloreto de Sódio deve ser usada com cautela em pacientes hipertensos, com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave, edema pulmonar, pré-eclâmpsia e obstrução do trato urinário.
Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada, ou sempre que a condição do paciente demonstrar necessidade de tais avaliações.
Devem ser tomados cuidados na administração de solução injetável de Cloreto de Sódio em pacientes que estão recebendo corticosteroides, corticotropina ou medicamentos que possam causar retenção de sódio.

Gravidez: Categoria de risco C.
Estudos da reprodução animal não demonstram que as soluções injetáveis de Cloreto de Sódio, possam interferir no desenvolvimento fetal, durante a lactação e amamentação.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devem ser avaliadas as características da compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos na solução de Cloreto de Sódio.
Há incompatibilidade desta solução com anfotericina B, ocorrendo precipitação desta substância e com o glucagon, consultar um farmacêutico sempre que necessário.

005887
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Prazo de validade: 24 meses após a 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.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Solução injetável límpida, incolor, inodora e isenta de particulado.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

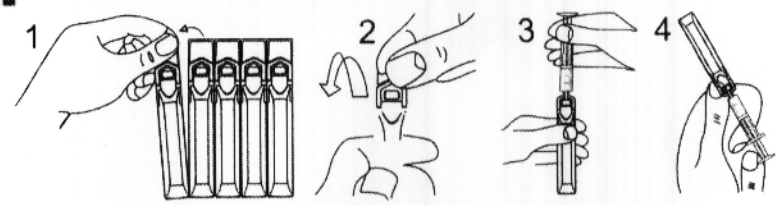
7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O preparo e administração da Solução Parenteral devem obedecer a prescrição precedida de criteriosa avaliação pelo farmacêutico da compatibilidade físico-química e da interação medicamentosa que possa ocorrer entre os seus componentes. A dosagem deve ser adaptada de acordo com as necessidades de líquidos e eletrólitos de cada paciente. A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.
A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das determinações em laboratório.
Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

Para abrir:
Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução de cloreto de sódio para administração.
No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:
- desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e;
- desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

Modo de usar Soluções Parenterais de Pequeno Volume:
1. Destaque a ampola plástica cuidadosamente no sentido do bico para a base como na figura abaixo;
2. Empurre o lacre em um movimento de 45º e o gire para rompê-lo;
3. Introduza uma seringa estéril na abertura de sucção da ampola plástica;
4. Com a ampola plástica voltada para cima realize a transferência da solução para a seringa.

equiplex



005888
Proc. Nº 039/2024
Ass

No preparo e administração das soluções parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da comissão de controle de infecção em serviços de saúde quanto a:

- Desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e
- Desinfecção dos frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Caso o medicamento não seja utilizado de forma correta, reações adversas podem ocorrer e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite estendida no local de injeção, extravasamento e hipervolemia.

As reações adversas gerais incluem náuseas, vômito, diarreia, cólicas abdominais, redução da lacrimação, taquicardia, hipertensão, falência renal e edema pulmonar. Em pacientes com ingestão inadequada de água a hipernatremia pode causar sintomas respiratórios como edema pulmonar, embolia ou pneumonia.

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

9. SUPERDOSE

Em pacientes com aumento moderado nos níveis de sódio, ofertar água por via oral e restringir a ingestão de sódio. A superdosagem de Cloreto de Sódio pode causar a alteração no balanço eletrolítico (hipernatremia, hipercloremia, hiperosmolaridade e efeitos acidificantes).

Nestes casos, instalar uma terapia de apoio, interrupção da administração da solução parenteral, e pode haver a necessidade da administração de diuréticos e/ou diálise, caso haja comprometimento renal significativo.

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

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.1772.0001
Responsável Técnico: Juliana Pereira de Castro - CRF/GO nº 19574
Registrado e produzido por:
Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA.
Av. Thumbergia, Quadra K, Lote 01 - Bairro Expansul
CEP: 74.986-710 - Aparecida de Goiânia – GO
CNPJ.: 01.784.792/0001-03

Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento ao Consumidor da Empresa
SAC: 0800-701-1103

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa conforme Instrução Normativa - IN nº 9, de 1º de agosto de 2016.

equiplex

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/12/2024	Aguardando nova notificação para gerar o número de expediente.	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	Aguardando nova notificação para gerar o número de expediente.	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	- Alteração do Responsável Técnico; - Revisão ortográfica e de conteúdo do texto.	VPS	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML 200 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML 175,5 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML
28/03/2024	0394096/24-0	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2024	0394096/24-0.	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2024	- Dizeres Legais (Adequação dos dizeres legais conforme a RDC 47/2009 e suas alterações)	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10mL; - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,55% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10mL; Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10mL.
10/10/2023	1077981236	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2023	1077981236	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2023	- DIZERES LEGAIS – (Responsável técnico)	VPS	Solução injetável - Caixa contendo 200 ampolas plas. trans. com 10 mL; - Caixas contendo 70 frascos plas. trans. com 100 mL- Sist. Fech; - Caixas contendo 40 frascos plas. transp. com 250 mL – Sist. Fech; - Caixas contendo 24 frascos plas. trans. com 500 mL – sist. Fech; - Caixas contendo 12 frascos plas. trans. com 1000 mL – sist. Fech.

Proc. Nº 039/2024 Fls 005889 Ass

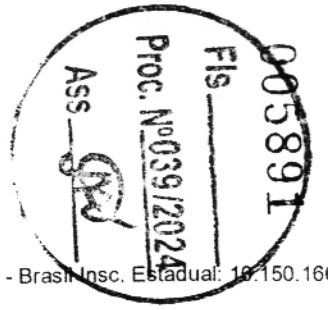
equiplex

03/04/2023	0333228/23-5	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2023	0333228/23-5	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2023	Alteração do Responsável Técnico	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,75% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL
26/05/2022	4214666/22-4	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2022	4214666/22-4	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2022	- Revisão ortográfica do texto - 8. REAÇÕES ADVERSAS (Adequação de frase obrigatória estabelecida pela RDC 406/20) - DIZERES LEGAIS – Responsável técnico	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,75% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL
19/03/2020	0836856/20-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2020	0836856/20-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2020	- DIZERES LEGAIS – Responsável técnico Logomarca	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,75% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL
03/11/2016	2449023/16-7	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	2449023/16-7	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de	03/11/2016	Adequação de bula conforme a IN nº 9/2016	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,75% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL

0105890
Proc. Nº 039/2024
Ass.

equiplex

					Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Desmembramento das bulas do 0,9% das outras concentrações		
27/05/2016	1830052/16-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	1830052/16-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	Atualização de Endereço do Fabricante	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,75% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL
30/04/2014	0329124143	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	0329124143	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	- Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 10% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 17,75% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL - Sol. Inj. IV de Cloreto de Sódio 20% - CX. 200 Amp. Plas. Trans. com 10 mL



equiplex

005892
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

ÁGUA PARA INJEÇÃO

Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA

Solução Injetável