A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.
Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.
Medicamento-exames laboratoriais: foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

Fls 9291
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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.
Para apresentação de Dipirona monoidratada de 1 g, se o comprimido for partido e for realizada a ingestão de apenas uma parte, a outra parte deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 1 dia. Deve-se partir 1 comprimido por vez.
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.
Dipirona monoidratada 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido simples, circular, branco a levemente amarelado, não sulcado.
Dipirona monoidratada 1 g apresenta-se na forma de um comprimido simples oblongo, de coloração branca a levemente amarelada, sulcado em uma das faces.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
Tomar o comprimido com líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), por via oral.
Posologia
Comprimidos 500 mg: adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia.
Comprimidos 1 g: adultos e adolescentes acima de 15 anos: ½ a 1 comprimido até 4 vezes ao dia.
Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima. A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral ou retal é suficiente para obter analgesia satisfatória.
Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal for contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.
O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.
Não há estudos dos efeitos de dipirona administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.
Populações especiais
Em pacientes com insuficiência renal ou hepática recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.
Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).
Distúrbios cardíacos: Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).
Distúrbios do sistema imunológico: a dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.
Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrointestinais.
Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.
Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).
Distúrbios do sangue e sistema linfático: anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações.
Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.
Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.
Distúrbios vasculares: reações hipotensivas isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.
Distúrbios renais e urinários: em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.
Distúrbios gastrointestinais: foram reportados casos de sangramento gastrointestinal.
Distúrbios hepatobiliares: lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sintomas: após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex.: devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.
Tratamento: não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex.: carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0041
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

Fls 9292
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

9293
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

prati donaduzzi

RECICLÁVEL

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	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240 ou 360 comprimidos.
							4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
02/06/2021	2128245/21-5	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO	VP	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g

Fls 9294
Proc. Nº 023/2023
Ass

							GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240 ou 360 comprimidos. Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
									Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
14/09/2020	3127971/20-6	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
19/09/2018	0909479/18-2	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800

Fls 9295
Proc. Nº 023/2023
Ass

									comprimidos.
19/06/2017	1228339/17-8	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
14/06/2016	1920140/16-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
11/09/2014	0750772/14-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
06/11/2013	0934062/13-9	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 9296
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9297
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo A

Folha de rosto para a bula

fluconazol

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Cápsula Gelatinosa Dura

150mg

Fls 9298
Proc. Nº 023/2023
Ass

fluconazol

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Cápsula dura

150mg

Fls 9299
Proc. Nº 023/2028
Ass

Bula do Profissional da Saúde

fluconazol

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 150 mg: Embalagem contendo 1, 2 ou 500 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

fluconazol.....150mg

Excipiente q.s.p.....1 cápsula dura

(lactose monoidratada, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O tratamento pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de cultura ou outros testes laboratoriais sejam conhecidos. Entretanto, assim que estes resultados estiverem disponíveis, o tratamento anti-infeccioso deve ser ajustado adequadamente.

O fluconazol 150 mg está indicado para o tratamento das seguintes condições:

• Candidíase vaginal aguda e recorrente, e balanites por *Candida*, bem como profilaxia para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (três ou mais episódios por ano).

• Dermatomicoses, incluindo *Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea unguium* (onicomicoses) e infecções por *Candida.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Candidíase Vaginal

O fluconazol (150 mg, dose única oral) é tão efetivo quanto o clotrimazol (200 mg, intravaginal, por 3 dias) para o tratamento de candidíase vaginal, segundo estudo randomizado que envolveu 369 mulheres. Após 16 dias a taxa de cura clínica foi de 99% e 97% e de cura microbiológica de 85% e 81%, respectivamente. Após 27 a 62 dias a taxa de cura microbiológica também se manteve significantemente maior no grupo que usou o fluconazol (72% vs 62%).[1]

Em outro trabalho, a eficácia do fluconazol (150 mg, dose única oral) em comparação ao clotrimazol (500 mg, intravaginal, dose única) também foi comprovada. Quarenta e três pacientes com candidíase vaginal foram avaliadas e após 8 dias do tratamento houve erradicação completa da *Candida albicans* em 87% das que usaram fluconazol contra 75% das que usaram clotrimazol. A reavaliação após 32 dias demonstrou a manutenção da erradicação do fungo em 87% e 60%, respectivamente. As pacientes tratadas com fluconazol apresentaram alívio mais rápido dos sintomas.[2]

Resultado similar foi observado em um estudo que avaliou 471 mulheres com a posologia de fluconazol e clotrimazol igual a do trabalho anterior. Após sete dias do final do tratamento a taxa de cura foi de 82% com fluconazol e 76% com clotrimazol. A reavaliação após 28 dias mostrou taxas de 75% e 72%, respectivamente.[3]

Um estudo envolvendo 229 mulheres observou taxa de cura micológica similar entre fluconazol (150 mg oral, dose única), itraconazol (200 mg, dose única oral) e clotrimazol (creme vaginal a 1% ou supositório vaginal 500 mg). Estas taxas foram de 83%, 96% e 95%, respectivamente.[4]

Em comparação ao cetoconazol (200 mg/dia, 2 vezes ao dia, durante 5 dias), a dose única de fluconazol (150 mg) por via oral mostrou mesma efetividade em um estudo duplo-cego que envolveu 183 pacientes.[5]

Fls 9300
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nenhuma diferença significativa de eficácia e segurança foi identificada na comparação entre fluconazol (150 mg via oral, dose única) com miconazol (1.200 mg intravaginal) em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado em 99 pacientes com *vaginite por Candida*.[6]
Em 556 mulheres com vaginite por *Candida* recorrente ou severa, o fluconazol 300 mg por 3 dias é significativamente mais eficaz do que 150 mg pelo mesmo período.[7]

Dermatomicoses
O fluconazol oral (150 mg, dose única) mostrou-se tão eficaz e seguro quanto o clotrimazol tópico (creme a 1%, 2 vezes ao dia por 2 a 4 semanas, ou 6 se *Tinea pedis*) em infecções fúngicas superficiais (incluindo *Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis* e *candidíase cutânea*) segundo estudo realizado com 391 pacientes. A taxa de cura foi de 85% e 82%, respectivamente para *Tinea corporis*, 90% e 88% para *Tinea cruris*, 81% e 72% para *Tinea pedis* e de 100% nos dois grupos para candidíase cutânea. Após 1 mês da última dose as taxas de cura mantidas foram de 75% no grupo com fluconazol e 80% no grupo com clotrimazol para *Tinea corporis*, 90% e 100% para *Tinea cruris*, 79% e 91% para *Tinea pedis* e de 100% e 71% para candidíase cutânea.[8]
Em comparação com a griseofulvina (500 mg/dia por 4 a 6 semanas) o fluconazol (150 mg dose única diária, semanal) mostrou eficácia similar para o tratamento de 230 pacientes com dermatomicoses. Após 6 semanas de tratamento de pacientes com *Tinea corporis* e *Tinea cruris* a taxa de cura foi de 74% nos usuários de fluconazol e 62% nos de griseofulvina.[9]

Referências Bibliográficas
1. Anonymous. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Br *J Obstet Gynaecol* (96): 226-232, 1989.
2. Adetoro OO. Comparative trial of a single oral dose of fluconazole (150mg) and a single intravaginal tablet of clotrimazole (500mg) in the treatment of vaginal candidiasis. *Curr Therapeut Res* (48): 275-281, 1990.
3. Van Heusden AM et al. A randomized, comparative study of a single dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (55): 123-127, 1994.
4. Woolley PD et al. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconcazole in vaginal candidiasis. *Br J Clin Pract* (49): 65–66, 1995.
5. Brammer KW, Feczko JM. Single-dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis. *Ann N Y Acad Sci* (544):561-563, 1988.
6. van Heusden AM, Merkus HM, Corbeij RS, et al. Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;69(5):417- 22.
7. Sobel JD et al. Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 185(2): 363-9, 2001.
8. Crevits B et al. Comparison of efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidiasis. *Curr Ther Res Clin Exp* (59): 503-510, 1998.
9. Faergemann J et al. A multicentre (double-blind) comparative study to assess the safety and efficacy of fluconazole and griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *Br J Dermatol* (136): 575- 577, 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Grupo Farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, derivados triazólicos.

Modo de ação
O fluconazol, um agente antifúngico triazólico, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides. Seu principal modo de ação é a inibição da desmetilação de 14-alfa-lanosterol mediada por citocromo P-450, um passo essencial na biossíntese de ergosterol pelos fungos. O acúmulo de 14-alfa-metil esteróis se correlaciona com a subsequente perda de ergosterol na membrana celular dos fungos e pode ser responsável pela atividade antifúngica do fluconazol. Demonstrou-se que o fluconazol é mais seletivo para as enzimas do citocromo P 450 fúngicas do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P-450 de mamíferos.

O fluconazol é altamente específico para enzimas fúngicas dependentes do citocromo P 450.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica
Em estudos com animais, existe uma correlação entre os valores de concentração inibitória mínima (CIM) e a eficácia contra micoses experimentais devido a Candida spp. Em estudos clínicos, existe uma relação linear quase 1:1 entre a AUC e a dose de fluconazol. Existe também uma relação direta, porém imperfeita, entre a AUC ou a dose e uma resposta

Fls 9301
Proc. Nº 023/2023
Ass

clínica bem-sucedida da candidose oral e, em menor grau, da candidemia ao tratamento. Da mesma forma, a cura é menos provável para infecções causadas por cepas com uma CIM de fluconazol mais alta.

Microbiologia
In vitro, o fluconazol exibe atividade antifúngica contra as espécies de Candida clinicamente comuns (incluindo C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis). C. glabrata demonstra susceptibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto C. krusei é intrinsecamente resistente ao fluconazol. As CIMs e o valor de corte epidemiológico da EUCAST (ECOFF) do fluconazol para C. guilliermondii são mais altas do que para C. albicans. A espécie recentemente emergente C. auris tende a ser relativamente resistente ao fluconazol.

O fluconazol também exibe atividade in vitro contra Cryptococcus neoformans e Cryptococcus gattii assim como os fungos endêmicos Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum e Paracoccidioides brasiliensis.

A administração oral e intravenosa de fluconazol demonstrou ter atividade em uma variedade de modelos animais com infecção fúngica. Foi demonstrada atividade contra micoses oportunistas, tais como infecções por Candida spp., incluindo candidíase sistêmica em animais imunocomprometidos; por C. neoformans, incluindo infecções intracranianas; por Microsporum spp. e por Trichophyton spp. O fluconazol também se mostrou ativo em modelos animais de micoses endêmicas, incluindo infecções com Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, incluindo infecções intracranianas e com Histoplasma capsulatum em animais normais ou imunodeprimidos.

Mecanismos de resistência
Em espécies geralmente suscetíveis de Candida, o mecanismo de resistência mais comumente encontrado envolve as enzimas alvo dos azois, responsáveis pela biossíntese do ergosterol. Mutações pontuais no gene (ERG11) que codifica para a enzima alvo levam a um alvo alterado com menor afinidade por azois. A superexpressão do ERG11 resulta na produção de altas concentrações da enzima alvo, criando a necessidade de maiores concentrações intracelulares de drogas para inibir todas as moléculas da enzima na célula.

O segundo mecanismo principal de resistência a drogas envolve o efluxo ativo de fluconazol para fora da célula através da ativação de dois tipos de transportadores de efluxo de múltiplas drogas; os principais facilitadores (codificados pelos genes MDR) e os da superfamília do cassete de ligação ao ATP (codificados pelos genes CDR). A regulação positiva do gene MDR leva à resistência ao fluconazol, enquanto a regulação positiva dos genes CDR pode levar à resistência a múltiplos azois.

A resistência na Candida glabrata geralmente inclui a regulação positiva dos genes CDR, resultando em resistência a múltiplos azois.

Houve relatos de superinfecção por outras espécies de Candida que não C. albicans, que frequentemente apresentam suscetibilidade reduzida (C. glabrata) ou resistência ao fluconazol (por exemplo, C. krusei, C. auris). Essas infecções podem requerer terapia antifúngica alternativa.

Pontos de corte

Informações de referência do EUCAST
Com base em análises de dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), suscetibilidade in vitro e resposta clínica, o EUCAST AFST (Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana - Subcomitê de Testes de Susceptibilidade Antifúngica) determinou pontos de corte para o fluconazol para as espécies de Candida (documento racional EUCAST Fluconazole; Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana, Agentes Antifúngicos, tabelas de Pontos de Corte para interpretação de CIMs). Estes foram divididos em pontos de corte não relacionados a espécies, que foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas e pontos de corte relacionados a espécies para aquelas espécies mais frequentemente associadas à infecção humana. Esses pontos de corte são apresentados na tabela abaixo:

Antifúngico	Pontos de corte relacionados a espécies (S) em mg/L	Pontos de corte não relacionados a espécies AS em mg/L

Fls 9302
Proc. Nº 023/2023 5
Ass

	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
fluconazol	2/4	2/4	0,001/16*	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptível, R = Resistente
A = Pontos de corte não relacionados a espécies foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas. Eles são para uso somente em organismos que não possuem pontos de corte específicos.
-- = O teste de suscetibilidade não é recomendado, pois a espécie é um alvo inadequado para a terapia com o medicamento.
* = Todo o C. glabrata está na categoria I. As CIMs contra C. glabrata devem ser interpretadas como resistentes quando acima de 16 mg/L. A categoria suscetível (≤0,001 mg/L) é simplesmente para evitar a classificação incorreta das cepas "I" como cepas "S". I - Suscetível, exposição aumentada: Um microrganismo é classificado como Suscetível, exposição aumentada quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada ajustando o regime posológico ou por sua concentração no local da infecção.

Propriedades farmacocinéticas
As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são similares após administração por via intravenosa e oral. Após administração oral, o fluconazol é bem absorvido e os níveis plasmáticos (e biodisponibilidade sistêmica) estão acima de 90% dos níveis obtidos após administração intravenosa. A absorção oral não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos. Em jejum, os picos de concentração plasmática ocorrem entre 0,5 e 1,5 hora após a dose, com meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 30 horas. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Após 4 a 5 dias com doses diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (steady state).

A administração de uma dose de ataque (no Dia 1), equivalente ao dobro da dose diária usual, atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (steady state) no Dia 2. O volume aparente de distribuição aproxima-se do volume total corpóreo de água. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (11%- 12%).

O fluconazol apresenta boa penetração em todos os fluidos corpóreos estudados. Os níveis de fluconazol na saliva e escarro são semelhantes aos níveis plasmáticos. Em pacientes com meningite fúngica, os níveis de fluconazol no fluído cérebro-espinhal (FCE) são aproximadamente 80% dos níveis plasmáticos correspondentes. Altas concentrações de fluconazol na pele, acima das concentrações séricas, foram obtidas no extrato córneo, epiderme-derme e suor écrino. O fluconazol acumula no extrato córneo. Durante o tratamento com dose única diária de 50 mg, a concentração de fluconazol após 12 dias foi de 73 mcg/g, e 7 dias depois do término do tratamento a concentração foi de 5,8 mcg/g. Em tratamento com dose única semanal de 150 mg, a concentração de fluconazol no extrato córneo no Dia 7 foi de 23,4 mcg/g e 7 dias após a segunda dose, a concentração ainda era de 7,1 mcg/g.

A concentração de fluconazol nas unhas após 4 meses de dose única semanal de 150 mg foi de 4,05 mcg/g em unhas saudáveis, e de 1,8 mcg/g em unhas infectadas, e o fluconazol ainda era detectável em amostras de unhas 6 meses após o término do tratamento.

A principal via de excreção é a renal, com aproximadamente 80% da dose administrada encontrada como fármaco inalterado na urina. O clearance do fluconazol é proporcional ao clearance da creatinina. Não há evidência de metabólitos circulantes.

A meia-vida longa de eliminação plasmática serve de suporte para a terapia de dose única para candidíase vaginal e dose única diária ou semanal para outras indicações.

Um estudo farmacocinético em 10 lactantes, que pararam de amamentar temporária ou permanentemente seus lactentes, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno por 48 horas após uma dose única de 150 mg de fluconazol. O fluconazol foi detectado no leite materno em uma concentração média de aproximadamente 98% da do plasma materno. O pico médio da concentração de leite materno foi de 2,61 mg/L às 5,2 horas pós-dose.

Farmacocinética em Idosos
Um estudo farmacocinético foi conduzido em 22 indivíduos com 65 anos de idade ou mais, recebendo dose única oral de 50 mg de fluconazol. Dez desses indivíduos receberam diuréticos concomitantemente. A Cmáx foi de 1,54 µgg/mL e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi de 76,4 ± 20,3 µg.h/mL e a meia-vida terminal média foi de 46,2 horas. Esses valores dos parâmetros farmacocinéticos são maiores do que os valores análogos relatados em voluntários jovens, normais e do sexo masculino. A coadministração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a Cmáx. Além disso, o clearance de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina

Fls 9303
Proc. Nº 023/2023
Ass

(0-24 horas, 22%) e o clearance renal de fluconazol estimado (0,124 mL/min/kg) para os indivíduos idosos geralmente foram menores do que aqueles encontrados nos voluntários jovens. Assim, a alteração da disposição de fluconazol em indivíduos idosos parece estar relacionada à redução da função renal característica deste grupo. Um comparativo da meia-vida de eliminação terminal *versus* o clearance de creatinina de cada indivíduo, comparado à curva prevista de meia-vida – clearance de creatinina derivado de indivíduos normais e indivíduos com variação no grau de insuficiência renal, indicou que 21 de 22 indivíduos caíram dentro da curva prevista de meia-vida – clearance de creatinina (limite de confiança de 95%). Esses resultados são consistentes com a hipótese de que valores maiores para os parâmetros farmacocinéticos observados em pacientes idosos, comparados à voluntários jovens normais do sexo masculino, são devidos à redução da função renal que é esperada nos pacientes idosos.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese
O fluconazol não apresentou evidência de potencial carcinogênico em camundongos e ratos tratados por 24 meses com doses orais de 2,5; 5 ou 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2-7 vezes maiores que a dose recomendada para humanos). Ratos machos tratados com 5 e 10 mg/kg/dia apresentaram um aumento na incidência de adenomas hepatocelulares.

Mutagênese
O fluconazol, com ou sem ativação metabólica, apresentou resultado negativo em testes para mutagenicidade em quatro cepas de *Salmonella typhimurium* e na linhagem de linfoma L5178Y de camundongos. Estudos citogenéticos *in vivo* (células da medula óssea de murinos, seguido de administração oral de fluconazol) e *in vitro* (linfócitos humanos expostos a 1.000 µg/mL de fluconazol) não demonstraram evidências de mutações cromossômicas.

Alterações na Fertilidade
O fluconazol não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas tratadas oralmente com doses diárias de 5mg/kg, 10 mg/kg ou 20mg/kg ou doses parenterais de 5mg/kg, 25mg/kg ou 75mg/kg, embora o início do trabalho de parto tenha sido levemente retardado com doses orais de 20mg/kg. Em um estudo perinatal intravenoso com ratos e doses de 5mg/kg, 20mg/kg e 40mg/kg, foram observados distocia e prolongamento do parto em algumas fêmeas com dose de 20mg/kg (aproximadamente 5-15 vezes maior que a dose recomendada para humanos) e 40mg/kg, mas não com 5mg/kg. Os distúrbios no parto foram refletidos por um leve aumento no número de filhotes natimortos e redução da sobrevivência neonatal nestes níveis de dose. Os efeitos no parto em ratos se mostraram consistentes com a propriedade espécie-específica de diminuir o estrógeno, produzida por altas doses de fluconazol. Esta modificação hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (vide subitem Propriedades farmacodinâmicas)

4. CONTRAINDICAÇÕES
O fluconazol 150mg não deve ser utilizado em pacientes com conhecida sensibilidade ao fármaco, a compostos azólicos ou a qualquer componente da fórmula.
A coadministração com terfenadina é contraindicada a pacientes recebendo doses múltiplas de fluconazol de 400mg/dia ou mais baseada em um estudo de interação com doses múltiplas. A coadministração de outros fármacos que conhecidamente prolongam o intervalo QT e que são metabolizados através das enzimas da CYP3A4, como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida e quinidina, é contraindicada em pacientes que recebem fluconazol (vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O fluconazol 150mg deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção hepática.

O fluconazol tem sido associado a raros casos de toxicidade hepática grave incluindo fatalidades, principalmente em pacientes com enfermidade de base grave. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada qualquer relação com a dose total diária, duração do tratamento, sexo ou idade do paciente. A hepatotoxicidade causada pelo fluconazol geralmente tem sido reversível com a descontinuação do tratamento. Pacientes que apresentam testes de função hepática anormais durante o tratamento com fluconazol devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. O fluconazol deve ser descontinuado se houver o aparecimento de sinais clínicos ou sintomas relacionados ao desenvolvimento de danos hepáticos que possam ser atribuídos ao fluconazol.

Alguns pacientes têm desenvolvido raramente reações cutâneas esfoliativas durante o tratamento com fluconazol, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Pacientes portadores do vírus HIV são mais predispostos a desenvolver reações cutâneas graves a diversos fármacos. Caso os pacientes sob tratamento de infecções fúngicas superficiais desenvolvam rash cutâneo que seja considerado atribuível ao fluconazol, o medicamento deve ser

Fls 9304
Proc. Nº 023/2023 7
Ass

descontinuado. Pacientes com infecções fúngicas sistêmicas/invasivas que desenvolveram rashes cutâneos devem ser monitorados, sendo que o fluconazol deve ser descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritemas multiformes.
A coadministração de fluconazol em doses menores que 400mg/dia com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorado (vide itens 4. Contraindicações e 6. Interações Medicamentosas).

Em raros casos, assim como ocorre com outros azólicos, tem sido relatada anafilaxia.

Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa o prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente do canal de potássio retificador (Ikr). O prolongamento do intervalo QT causado por outros medicamentos (como a amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). Durante o período pós-comercialização, ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* em pacientes recebendo fluconazol. Estes relatos incluíram pacientes gravemente doentes com vários fatores de riscos concomitantes que podem ter contribuído para a ocorrência destes eventos, tais como doença estrutural do coração, anormalidades de eletrólitos e uso de medicamentos concomitantes. Os pacientes com hipocalemia e insuficiência cardíaca avançada apresentam um risco aumentado de ocorrência de arritmias ventriculares e *Torsade de Pointes* com risco de vida.

O fluconazol deve ser administrado com cuidado a pacientes com essas condições potencialmente pró-arrítmicas.

O fluconazol deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e um inibidor moderado da CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Pacientes tratados com fluconazol que são tratados concomitantemente com fármacos com uma janela terapêutica estreita que são metabolizados pela CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 devem ser monitorados (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Insuficiência adrenal tem sido relatada em pacientes recebendo outros azóis (por exemplo, cetoconazol).

Casos reversíveis de insuficiência adrenal foram relatados em pacientes recebendo fluconazol.

Candidíase
Estudos têm mostrado uma prevalência crescente de infecções por espécies de Candida diferentes de C. albicans. Estes são frequentemente resistentes (por exemplo, C. krusei e C. auris) ou mostram susceptibilidade reduzida ao fluconazol (C. glabrata). Essas infecções podem exigir terapia antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Assim, os prescritores são aconselhados a levar em consideração a prevalência de resistência ao fluconazol em várias espécies de Candida (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

O fluconazol cápsulas contém lactose e não deve ser administrado a pacientes com problemas congênitos raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose de Lapp ou má-absorção de glicose-galactose.

Fertilidade, gravidez e lactação

Uso durante a Gravidez
O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o fluconazol pode ser usado se o benefício superar o possível risco para o feto. Devem ser consideradas medidas contraceptivas eficazes nas mulheres em idade fértil que devem continuar durante todo o período de tratamento e durante aproximadamente uma semana (5 a 6 meia-vidas) após a dose final.

Houve relatos de aborto espontâneo e anormalidades congênitas em lactentes cujas mães foram tratadas com 150mg de fluconazol como dose única ou repetida no primeiro trimestre. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose, com altas doses (400mg/dia a 800mg/dia) de fluconazol por 3 meses ou mais. A relação entre o uso de fluconazol e esses eventos não está definida. Efeitos adversos fetais foram observados em animais apenas com altos níveis de dose associados à toxicidade materna. Não houve efeitos nos fetos com doses de 5mg/kg ou 10mg/kg; aumentos de variantes anatômicas (costelas supranumerárias, dilatação da pelve renal) e retardo de ossificação no feto foram observados com doses de 25mg/kg e 50mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80mg/kg (aproximadamente 20-60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320mg/kg, a embrioletalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e

Fls 9305
Proc. Nº 023/2023 8
Ass

ossificação craniofacial anormal. Esses efeitos são consistentes com a inibição da síntese de estrógeno em ratos e podem ser resultado dos efeitos conhecidos de queda de estrógeno durante a gravidez, organogênese e durante o parto.

Relatos de casos descrevem um padrão característico e raro de malformações congênitas entre as crianças cujas mães receberam doses elevadas (400-800mg/dia) de fluconazol durante maior parte ou todo o primeiro trimestre de gravidez. As características observadas nessas crianças incluem braquicefalia, fácies anormal, desenvolvimento anormal calvária, fenda palatina, fêmur curvando, costelas e ossos longos finos, artrogripose, e doença cardíaca congênita.

O fluconazol 150mg é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação
O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Desta maneira, seu uso em mulheres lactantes não é recomendado. A meia-vida de eliminação pelo leite materno aproxima-se da meia-vida de eliminação plasmática de 30 horas. A dose diária estimada de fluconazol para lactentes pelo leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) baseado no pico médio da concentração de leite é de 0,39mg/kg/dia, que é de aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (< 2 semanas de idade) ou 13% da dose recomendada para lactentes para candidíase de mucosa.

A amamentação não é recomendada após o uso repetido ou após altas doses de fluconazol. Os benefícios para o desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe por fluconazol e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada a partir de fluconazol ou a partir de condições maternas fundamentais.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas
Ao dirigir veículos ou operar máquinas deve-se levar em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou convulsões.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações medicamentosas relacionam-se ao uso de doses múltiplas de fluconazol e a relevância para dose única de fluconazol é desconhecida.

O uso concomitante com os fármacos a seguir é contraindicado:

cisaprida: foram relatados eventos cardíacos incluindo *Torsade de Pointes*, em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com cisaprida. Um estudo controlado concluiu que o tratamento concomitante com fluconazol 200mg uma vez ao dia e 20mg de cisaprida quatro vezes por dia produziu um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e no prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de fluconazol e cisaprida é contraindicada em pacientes recebendo fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

terfenadina: foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de disritmias cardíacas sérias secundárias ao prolongamento do intervalo QTc em pacientes recebendo antifúngicos azólicos juntamente com terfenadina. Um estudo na dose diária de 200mg de fluconazol não conseguiu demonstrar um prolongamento do intervalo QTc. Um outro estudo na dose diária de 400mg e 800mg de fluconazol demonstrou que fluconazol tomado em doses de 400mg/dia ou mais aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando tomada concomitantemente. O uso combinado de fluconazol em doses de 400mg ou mais com terfenadina é contraindicado (vide item 4. Contraindicações). A coadministração de fluconazol em doses menores que 400mg/dia com terfenadina deve ser monitorada cuidadosamente.

astemizol: a administração concomitante de fluconazol com astemizol pode reduzir o clearance de astemizol. As concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol resultantes podem levar ao prolongamento do intervalo QT e raras ocorrências de *Torsade de Pointes*. A coadministração de fluconazol e astemizol é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

pimozida: apesar de não estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com pimozida pode resultar em inibição do metabolismo de pimozida. Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida podem levar a um

Fls 9306
Proc. Nº 023/2023
Ass

prolongamento do intervalo QT e a raras ocorrências de *Torsade de Pointes*. A coadministração de fluconazol e pimozida é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

quinidina: embora não estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com a quinidina pode resultar na inibição do metabolismo da quinidina. O uso de quinidina tem sido associado com prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *Torsade de Pointes*. A administração concomitante de fluconazol e quinidina é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

eritromicina: o uso concomitante de fluconazol e eritromicina tem o potencial de aumentar o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, *Torsade de Pointes*) e, consequentemente, morte cardíaca súbita. Esta combinação deve ser evitada (vide item 4. Contraindicações).

Uso concomitante que deve ser usado com cautela:

amiodarona: a administração concomitante de fluconazol com amiodarona pode aumentar o prolongamento do intervalo QT. Deve-se ter cautela se o uso concomitante de fluconazol e amiodarona for necessário, especialmente com alta dose de fluconazol (800mg).

lemborexante: a administração concomitante de fluconazol aumentou a Cmáx e AUC de lemborexante em aproximadamente 1,6 e 4,2 vezes, respectivamente, o que se espera que aumente o risco de reações adversas, tais como sonolência. Evitar o uso concomitante de lemborexante

O uso concomitante com os fármacos a seguir requer precauções e ajustes de dose:

Efeito de outros fármacos sobre o fluconazol:

hidroclorotiazida: em um estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida em voluntários sadios que estavam recebendo fluconazol aumentou a concentração plasmática deste último fármaco em 40%. Um efeito desta magnitude não deve requerer uma mudança na posologia de fluconazol em pacientes recebendo diuréticos concomitantes.

rifampicina: a administração concomitante de fluconazol e rifampicina resultou em uma redução de 25% na área sob a curva concentração versus tempo (AUC) e meia-vida 20% menor de fluconazol. Em pacientes que estejam recebendo terapia concomitante à rifampicina deve ser considerado um aumento da dose de fluconazol.

Efeito de fluconazol sobre outros fármacos:

O fluconazol é um inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol também é um inibidor da isoenzima CYP2C19. Além das interações observadas/documentadas mencionadas abaixo, existe um risco de aumento das concentrações plasmáticas de outros compostos metabolizados pela CYP2C9, pela CYP2C19 e pela CYP3A4 que sejam coadministrados com o fluconazol. Por isto deve-se ter cautela ao usar estas combinações e o paciente deve ser monitorado com cuidado. O efeito inibidor enzimático do fluconazol persiste por 4 a 5 dias após a descontinuação do tratamento de fluconazol por causa da meia-vida longa do fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

brocitinibe: o fluconazol (inibidor da CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentou a exposição da fração ativa de abrocitinibe em 155%. Se coadministrado com fluconazol, ajuste a dose de abrocitinibe conforme instruído na bula de abrocitinibe.

alfentanila: um estudo observou uma redução do clearance e do volume de distribuição, bem como um prolongamento do t1/2 da alfentanila após tratamento concomitante com fluconazol. Um possível mecanismo de ação é a inibição da CYP3A4 pelo fluconazol. Pode ser necessário um ajuste da dose de alfentanila.

amitriptilina, nortriptilina: o fluconazol aumenta o efeito da amitriptilina e da nortriptilina. 5-nortriptilina e/ou S-amitriptilina podem ser determinadas no início do tratamento combinado e após 1 semana. A dose da amitriptilina/nortriptilina deve ser ajustada, se necessário.

anfotericina B: a administração concomitante de fluconazol e anfotericina B em camundongos infectados normais e em camundongos imunodeprimidos apresentou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infecção

Fls 9307
Proc. Nº 023/2023
Ass

sistêmica por *Candida albicans*, nenhuma interação na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans* e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistêmica com *Aspergillus fumigatus*. O significado clínico dos resultados obtidos nestes estudos é desconhecido.

anticoagulantes: em um estudo de interação, o fluconazol aumentou o tempo de protrombina (12%) após a administração de varfarina em voluntários sadios do sexo masculino. Durante o período pós-comercialização, assim como outros antifúngicos azólicos, foram relatados eventos hemorrágicos (hematoma, epistaxe, sangramento gastrintestinal, hematúria e melena) em associação ao aumento no tempo de protrombina em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com a varfarina. O tempo de protrombina em pacientes recebendo anticoagulantes do tipo cumarínicos ou indandiona deve ser cuidadosamente monitorado. Pode ser necessário ajuste de dose desses anticoagulantes.

azitromicina: um estudo com três braços do tipo crossover, aberto, randomizado em 18 voluntários saudáveis avaliou os efeitos da azitromicina, 1.200mg em dose única oral, sobre a farmacocinética de fluconazol, 800mg em dose única oral, assim como os efeitos de fluconazol sobre a farmacocinética de azitromicina. Não houve interações significativas entre a farmacocinética de fluconazol e azitromicina.

benzodiazepínicos (ação curta): logo após a administração oral de midazolam, o fluconazol resultou em um aumento substancial na concentração e nos efeitos psicomotores do midazolam. Esse efeito sobre o midazolam parece ser mais pronunciado após administração oral de fluconazol quando comparado à administração intravenosa. Se pacientes tratados com fluconazol necessitarem de uma terapia concomitante com um benzodiazepínico, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepínico e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

O fluconazol aumenta a AUC de triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, a Cmáx em 20% a 32% e aumenta a $t_{1/2}$ em 25% a 50% devido à inibição do metabolismo de triazolam. Podem ser necessários ajustes da dose de triazolam.

carbamazepina: o fluconazol inibe o metabolismo da carbamazepina e foi observado um aumento de 30% na carbamazepina sérica. Existe o risco de desenvolvimento de toxicidade da carbamazepina. Podem ser necessários ajustes da dose da carbamazepina dependendo de determinações da concentração/efeito.

bloqueadores do canal de cálcio: determinados antagonistas de canal de cálcio di-hidropiridínicos (nifedipino, isradipino, anlodipino, verapamil e felodipino) são metabolizados pela CYP3A4. O fluconazol possui o potencial de aumentar a exposição sistêmica dos antagonistas do canal de cálcio. É recomendado o monitoramento frequente de eventos adversos.

celecoxibe: durante o tratamento concomitante com fluconazol (200mg diários) e celecoxibe (200mg) a Cmáx e a AUC de celecoxibe aumentaram em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessária a metade da dose de celecoxibe quando combinado com fluconazol.

ciclosporina: o fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Esta combinação pode ser usada reduzindo a dose da ciclosporina, dependendo da concentração da ciclosporina.

ciclofosfamida: o tratamento combinado de ciclofosfamida e fluconazol resulta em um aumento da bilirrubina sérica e da creatinina sérica. A combinação pode ser usada tendo consideração maior para o risco de bilirrubina sérica e creatinina sérica aumentadas.

fentanila: foi relatado um caso fatal de possível interação entre fentanila e fluconazol. O autor considerou que o paciente faleceu de intoxicação por fentanila. Além disto, em um estudo cruzado randomizado com 12 voluntários saudáveis, foi mostrado que o fluconazol retardou significativamente a eliminação da fentanila. A concentração elevada de fentanila pode levar à depressão respiratória.

halofantrina: o fluconazol pode aumentar a concentração plasmática de halofantrina devido a um efeito inibitório sobre a CYP3A4.

inibidores da HMG-CoA redutase: o risco de miopatia e rabdomiólise aumenta quando fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4, como a atorvastatina e a sinvastatina ou pela CYP2C9, como a fluvastatina. Se o tratamento concomitante for necessário, o paciente deve ser observado em relação a sintomas de miopatia e rabdomiólise e a creatina quinase deve ser monitorada. Inibidores da HMG-CoA redutase devem

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**	**Nº 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	-	-	-	-	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Embalagem com 1 bisnaga de 10g Embalagem com 1 ou 100 bisnagas de 10 g
25/04/2019	0370992/19-2	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 1 ou 100 bisnagas de 10 g

Fls 9308
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9309
Proc. Nº 023/2023
Ass

loratadina

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Xarope

1 mg/mL

Fls 9310
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

loratadina
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES

Xarope de 1 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL ou 150 mL acompanhado de um copo dosador.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de xarope de 1 mg/mL contém:
loratadina.....1 mg
veículo* q.s.p.....1 g
*sacarose, ácido cítrico anidro, glicerol, propilenoglicol, álcool etílico, metilparabeno, propilparabeno, essência de cereja e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alívio temporário dos sintomas associados com rinite alérgica (por exemplo: febre do feno), como: coceira nasal, nariz escorrendo (coriza), espirros, ardor e coceira nos olhos; é também indicado para o alívio dos sinais e sintomas de urticária e outras alergias da pele.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos: rinite alérgica sazonal

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com rinite alérgica sazonal foi avaliada em um estudo multicêntrico de determinação de dose e em vários estudos multicêntricos de eficácia/segurança.

No estudo randomizado e duplo-cego de determinação da dose, os pacientes com rinite alérgica sazonal receberam 10, 20 ou 40 mg de loratadina uma vez por dia (1x/dia) durante 14 dias[3]. Embora os efeitos terapêuticos dos três esquemas de dosagem não tenham sido estatisticamente diferentes entre si, cada um deles foi significantemente mais eficiente que o placebo na redução dos sinais e sintomas da rinite alérgica ($p < 0,04$).

Em outros dois estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos de grande porte, a eficácia da loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo[4, 5]. No primeiro desses estudos, a loratadina e a clemastina administradas por via oral na dose de 10 mg 1x/dia e 1 mg 2x/dia, respectivamente, durante 14 dias, foram significantemente mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de rinite alérgica durante todo o estudo ($p < 0,01$)[4]. Além disso, ao final do período do estudo, a melhora dos sintomas dos pacientes tratados com a loratadina foi maior que aquela dos pacientes tratados com a clemastina, e significantemente maior que aquela dos pacientes que receberam o placebo ($p < 0,01$).

O segundo estudo multicêntrico de 14 dias comparou a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo[5]. A análise de endpoint mostrou que a redução média no escore de sintomas de pacientes tratados com a loratadina foi significantemente maior que aquela dos pacientes tratados com o placebo ($p=0,03$). Isso é especialmente digno de nota já que a redução dos sintomas não foi significantemente diferente entre os grupos tratados com terfenadina e placebo. Além do mais, embora a loratadina e a terfenadina tenham sido mais eficazes que o placebo em melhorar os espirros, o prurido nasal e o prurido/queimação nos olhos, a loratadina, mas não a terfenadina, foi significantemente mais eficaz que o placebo no alívio da secreção nasal ($p \leq 0,02$).

Em outros três estudos comparativos, duplo-cegos e multicêntricos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a mequitazina 5 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia e clemastina 1 mg 2x/dia[6, 7]. Os resultados desses estudos clínicos corroboraram com os achados anteriores por terem demonstrado que a loratadina foi tão eficaz quanto os agentes comparativos ativos e mais eficaz que o placebo no tratamento de pacientes com rinite alérgica sazonal.

Essas investigações clínicas demonstram com clareza que a administração de loratadina uma vez por dia reduz eficazmente os sintomas da rinite alérgica sazonal e é tão eficaz quanto outros agentes anti-histamínicos comparativos que exigem uma administração duas vezes por dia.

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 40 mg

Fls 9311
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em oito estudos multicêntricos e duplo-cegos, um esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia foi utilizado para avaliar adicionalmente a eficácia da loratadina em relação à clemastina 1 mg 2x/dia, terfenadina 60 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia, mequitazina 5 mg 2x/dia e ao placebo[8-12, 28-30]. Além disso, um desses estudos comparou a eficácia da loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia[8]. Os resultados desses estudos indicaram que a loratadina na dose de 40 mg 1x/dia foi tão eficaz quanto outros agentes comparativos ativos e foi significantemente mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas da rinite alérgica sazonal ($p \leq 0,01$). Além do mais, a eficácia da loratadina em um esquema de dosagem de 20 mg 2x/dia não foi significantemente diferente daquela do esquema de 40 mg 1x/dia. De fato, a comparação da melhora alcançada com o esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia e 10 mg 1x/dia sugere que ambas as dosagens devem produzir efeitos clínicos semelhantes, confirmando, portanto, a ausência de uma dose-resposta significante observada no estudo de determinação da dose.

O início de ação nos pacientes tratados com a loratadina nas doses de 10 mg e 40 mg 1x/dia foi comparado com astemizol 10 mg 1x/dia ou placebo[4, 12]. Em ambos os esquemas de dosagem, 10 e 40 mg 1x/dia, os pacientes tratados com a loratadina apresentaram um alívio dos sintomas significantemente mais cedo que aqueles tratados com astemizol ou placebo ($p < 0,01$). Um alívio parcial dos sintomas nos pacientes tratados com a loratadina foi observado no prazo de quatro horas após o primeiro tratamento.

Rinite alérgica perene

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com rinite alérgica perene foi avaliada em várias investigações clínicas duplo-cegas e multicêntricas[13-17].

Em dois estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo[13, 14]. Os resultados de um dos estudos demonstraram reduções comparáveis nos escores dos sintomas totais nos grupos da loratadina e terfenadina[13]. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significantemente maiores que no grupo do placebo ($p \leq 0,04$). Na análise de endpoint, as reduções nos escores dos sintomas totais foram de 51%, 48% e 19% nos grupos da loratadina, terfenadina e placebo, respectivamente.

No segundo estudo, as reduções em relação ao período basal nos escores médios dos sintomas totais para o grupo de tratamento com a loratadina também foram comparáveis àquelas no grupo da terfenadina e clinicamente significativos, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo do placebo[14]. As reduções nos escores médios dos sintomas totais durante todo o estudo variaram de 51% a 65% no grupo da terfenadina e de 44% a 58% no grupo tratado com o placebo.

Em outros três estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia, clemastina 1 mg 2x/dia ou placebo para um curso terapêutico de três a seis meses[15-17]. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significantemente diferentes nem entre si, nem em relação ao placebo[15, 16]. Essa falta de significância foi atribuída a uma elevada resposta do placebo em relação aos tratamentos ativos. Mesmo sem sazonalidade, existem alterações frequentes na prevalência de alérgenos que causam a rinite perene e, portanto, uma alta resposta do placebo poderia ser esperada e representa a remissão dos sintomas por causa da variabilidade da fonte de alérgenos.

O terceiro estudo foi desenhado com um número maior de pacientes que receberam loratadina, com a finalidade de obter dados adicionais de segurança por longo prazo[17]. A loratadina 10 mg 1x/dia ou clemastina 1 mg 2x/dia foi administrada em pacientes durante seis meses. Os efeitos do tratamento foram estatisticamente comparados com os valores basais.

Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a clemastina foram comparáveis e reduziram significantemente os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais ($p \leq 0,001$).

Em termos globais, os resultados dessas investigações indicam que a administração uma vez por dia de 10 mg de loratadina é geralmente mais eficaz que o placebo e comparável à terfenadina e à clemastina, administradas duas vezes por dia, no alívio dos sintomas de rinite alérgica perene.

Urticária crônica e outras dermatoses alérgicas

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com urticária idiopática crônica e outras afecções dermatológicas alérgicas foi avaliada durante até 28 dias em estudos clínicos multicêntricos e duplo-cegos[18-21].

Em um desses estudos, 10 mg de loratadina 1x/dia foi significantemente mais eficaz que o placebo, conforme indicado pela melhora nos escores dos sintomas totais, nos pacientes com urticária crônica ($p < 0,01$). Esses resultados foram substanciados pela avaliação feita pelos médicos, que também revelou que os comprimidos de loratadina eram significantemente mais eficazes que o placebo ($p < 0,01$)[18].

Em outro estudo, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo em pacientes com urticária crônica. No 7º dia, a melhora nos escores dos sintomas foi maior para os grupos de tratamento com a loratadina (50%) e terfenadina (30%) que para o grupo tratado com placebo (12%). Na análise de endpoint, as reduções médias nos escores dos sintomas nos pacientes tratados com loratadina e com terfenadina, de 55% e 37% respectivamente, foram significantemente maiores que nos pacientes tratados com placebo, 18% ($p < 0,01$)[19].

Fls 9312
Proc. Nº 023/2023
ASS.

Em um terceiro estudo comparativo em pacientes com urticária crônica, as reduções médias nos escores dos sintomas totais para loratadina e terfenadina variaram aproximadamente de 50% a 55%, tanto no 7º dia quanto no endpoint[20].
Em mais um outro estudo clínico, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com aquela da terfenadina 60 mg 2x/dia em pacientes com transtornos cutâneos alérgicos crônicos. Ambos os agentes terapêuticos apresentaram eficácia comparável e reduziram significantemente os escores dos sintomas em relação aos escores basais ($p < 0,01$)[21].
Os resultados desses estudos clínicos demonstram que a administração 1x/dia de loratadina alivia eficazmente os sinais e sintomas de urticária crônica e outras dermatoses alérgicas crônicas. Além disso, uma única dose 1x/dia de loratadina é tão eficaz quanto a terfenadina, que exige administração 2x/dia.

Estudos clínicos pediátricos: rinite alérgica sazonal e transtornos cutâneos alérgicos crônicos
A eficácia da loratadina em uma formulação xarope foi avaliada em crianças com rinite alérgica sazonal ou com transtornos cutâneos alérgicos crônicos[22-27].
Um estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias em pacientes com 3 a 6 anos de idade comparou a eficácia da loratadina xarope a terfenadina em suspensão. Os pacientes tratados com loratadina foram designados de acordo com o peso corporal a receber 5 ou 10 mg 1x/dia. Todos os pacientes no grupo de tratamento com a terfenadina receberam 15 mg 2x/dia[22]. Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significantemente ($p < 0,05$) os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais em todas as visitas de avaliação. Além disso, no endpoint, não houve diferenças significantes entre os grupos de tratamento comparativo. As reduções nos escores médios dos sintomas totais para os dois grupos de tratamento foram de 73%.
Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com loratadina e terfenadina exibiram uma resposta favorável ao tratamento. Durante o curso do estudo o número de pacientes com resposta terapêutica boa ou excelente aumentou nos dois grupos de tratamento. No endpoint, 82% e 60% dos pacientes tratados com loratadina e terfenadina, respectivamente, apresentaram uma resposta boa ou excelente ao tratamento.
Em outro estudo de 14 dias, a eficácia da loratadina xarope foi comparada com a do maleato de clorfeniramina xarope ou placebo em crianças de 6 a 12 anos de idade com rinite alérgica sazonal[23]. Os pacientes foram designados de acordo com o peso corporal a receber loratadina nas doses de 5 ou 10 mg 1x/dia, maleato de clorfeniramina nas doses de 2 ou 4 mg três vezes por dia (3x/dia) ou placebo. Depois de três dias de tratamento, as reduções nos escores médios dos sintomas em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram significantemente maiores ($p \leq 0,05$) que no grupo placebo. As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram significantemente diferentes. No endpoint, as reduções em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram numericamente maiores, mas não significantemente diferentes ($p > 0,05$) daquelas do grupo do placebo. Novamente, os tratamentos ativos não foram estatisticamente diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a uma maior resposta do placebo no endpoint. As diminuições em relação aos valores basais nos escores médios dos sintomas no endpoint foram de 27%, 30% e 24% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.
A avaliação feita pelo médico indicou que no 4º dia os pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina apresentaram uma resposta terapêutica mais favorável que os que receberam placebo. Nesse ponto de avaliação, 21% e 25% dos pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina, respectivamente, demonstraram uma boa ou excelente resposta ao tratamento, em comparação com 11% dos pacientes tratados com placebo. No endpoint, 31% dos pacientes tratados com loratadina, 36% daqueles tratados com maleato de clorfeniramina e 28% dos pacientes que receberam placebo apresentaram uma boa ou excelente resposta ao tratamento. Uma vez mais, a falta de significância nos resultados não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a um aumento considerável na resposta do placebo.
Um terceiro estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias também comparou a eficácia da loratadina xarope, maleato de clorfeniramina xarope e placebo nos pacientes com 6 a 12 anos de idade[24]. A dose, calculada de acordo com o peso corporal, foi de 5 ou 10 mg 1x/dia de loratadina, 2 ou 4 mg 3x/dia de clorfeniramina ou placebo. Por causa das diferenças no desenho do estudo, a gravidade dos sintomas exigida para a inclusão foi menor que aquela exigida para outros estudos clínicos. Consequentemente, os escores dos sintomas basais para os pacientes neste estudo foram relativamente baixos em comparação com os de outros estudos clínicos.
De uma maneira geral, os dois tratamentos ativos foram numericamente superiores ao placebo na redução dos sinais e sintomas de rinite alérgica sazonal. Na maioria dos casos, nem os resultados da loratadina nem da clorfeniramina foram estatisticamente diferentes daqueles do placebo, nem diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo é atribuída a uma alta resposta ao placebo durante todo o estudo e aos baixos escores dos sintomas no período basal. No endpoint, as reduções nos escores

Fls 9313
Proc. Nº 023/2023
Ass.

médios dos sintomas foram de 36%, 41% e 30% nos grupos de tratamento da loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.

Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com a loratadina e clorfeniramina revelaram uma resposta mais favorável ao tratamento que aqueles que receberam placebo. No endpoint, 49% dos pacientes tratados com loratadina e 53% daqueles tratados com clorfeniramina apresentaram boa ou excelente resposta em comparação com 34% dos pacientes que receberam o placebo. Foi realizada uma análise adicional para pacientes que tinham sido incluídos no estudo com sintomas mais graves (um maior escore de sintomas totais no período basal). Essa análise produziu resultados mais tipicamente observados com a loratadina e clorfeniramina em adultos. Nesse subgrupo de pacientes, ambos os tratamentos ativos foram mais eficazes que o placebo. No endpoint, a redução nos escores dos sintomas foi de 53%, 39% e 34% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.

Três estudos de desenho semelhante compararam a eficácia da loratadina xarope com aquela da terfenadina em suspensão em pacientes com 2 a 12 anos de idade com sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos[25-27]. Aproximadamente 70% dos pacientes avaliáveis quanto à eficácia apresentaram diagnóstico de dermatite atópica. Os outros 30% apresentaram uma variedade de transtornos cutâneos, inclusive urticária, prurido, eczema numular, prurido actínico e disidrose. Em todos os estudos, os pacientes tratados com loratadina receberam 5 ou 10 mg 1x/dia de acordo com seu peso. Em dois estudos, os pacientes tratados com terfenadina que tinham menos de 6 anos de idade receberam 15 mg 2x/dia, ao passo que aqueles com seis anos de idade ou mais receberam 30 mg 2x/dia[26, 27]. Em um estudo que avaliou pacientes que tinham 2 a 6 anos de idade, a dose de terfenadina administrada foi de 30 mg 2x/dia[25].

Os resultados desses três estudos demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significantemente ($p < 0,01$) os sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos quando comparados com os valores basais. Ambos os tratamentos ativos foram igualmente eficazes. As análises no endpoint mostraram que as diminuições nos escores médios dos sintomas totais variaram de 41% a 68% nos grupos de tratamento com loratadina e de 41% a 54% nos grupos da terfenadina.

De acordo com a avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, 44% a 80% dos pacientes tratados com loratadina e 46% a 78% com terfenadina atingiram um alívio acentuado ou total dos sinais e sintomas.

Avaliação de segurança

Os resultados de três estudos de farmacologia clínica de dose única indicam que a loratadina, em doses variando de 10 a 160 mg, foi segura e bem-tolerada nos voluntários saudáveis[1, 2, 31]. Cefaleia foi a reação adversa mais frequentemente relatada, ocorrendo aproximadamente na mesma frequência que no grupo do placebo. Sedação foi relatada em 2% a 6% dos indivíduos que receberam as dosagens maiores de loratadina (40, 80 e 160 mg), em 6% dos indivíduos no grupo do placebo e em 13% daqueles que receberam o anti-histamínico sedativo maleato de clorfeniramina. Além do mais, nos estudos de doses múltiplas (10, 20 e 40 mg 2x/dia durante 28 dias), 8% dos indivíduos em um único grupo de esquema de dosagem de loratadina relataram sedação em comparação com 8% e 67% nos grupos do placebo e da clorfeniramina, respectivamente[2, 32].

Em estudos clínicos comparativos, o perfil de sedação de 10 mg de loratadina 10 mg uma vez ao dia é comparável ao do placebo. Em estudos com comprimidos de loratadina em doses 2 a 4 vezes superiores à dose recomendada de 10 mg, foi observado um aumento da incidência de sonolência relacionado com a dose.34 Em um estudo, no qual os comprimidos de loratadina foram administrados em 4 vezes a dose clínica por 90 dias, nenhum aumento clinicamente significativo no QTc foi observado nos ECGs.[33]

Em um estudo de segurança de longo prazo com voluntários normais do sexo masculino que receberam 40 mg de loratadina 1x/dia durante 13 semanas, a tolerância foi boa e não houve alterações clínicas fora do comum nos valores de testes laboratoriais, eletrocardiograma ou exames físicos. Ao contrário de outros agentes catiônicos anfifílicos, a loratadina não induziu fosfolipidose e as únicas reações adversas relacionadas à droga relatadas foram soluços e cefaleia[32].

Um perfil farmacocinético semelhante foi demonstrado em pacientes de 1 a 2 anos de idade que receberam dose única de loratadina xarope contendo 2,5 mg de loratadina, em comparação com crianças mais velhas e adultos que receberam a dose recomendada apropriada de loratadina xarope.

Perfil de segurança com esquema de dosagem de 10 mg:

Nos estudos clínicos que utilizaram um esquema de dosagem da loratadina 10 mg 1x/dia em pacientes adultos com rinite alérgica sazonal, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram fadiga (6%), sedação (5%), cefaleia (3%) e boca seca (3%). Essas reações, entretanto, também ocorreram nos grupos placebo e dos comparativos, aproximadamente na mesma frequência. Todas as outras reações adversas relatadas ocorreram em 2% ou menos dos pacientes[4-7].

Fls 9314
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas

1 - Batenhorst, R.L. et al: Pharmacologic Evaluation of Loratadine (SCH 29851), Chlorpheniramine and Placebo. European Journal of Clinical Pharmacology 31:247-250, 1986. (C83-033).

2 - Roman, I.J. et al: Suppression of Histamine-Induced Wheal Response by Loratadine (SCH 29851) Over 28 Days in Man. Annals of Allergy 57:253-256, 1986. (C83-100).

3 - Slavin, R. G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (10, 20 and 40 mg OD) Versus Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C84-008).

4 - Dockhorn, R.J. et al: Safety and Efficacy of Loratadine (SCH 29851) a New Non-Sedating Antihistamine in Seasonal Allergic Rhinitis. Annals of Allergy 58:407-411, 1987. (C84-111).

5 - Gutkowski, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I84-317).

6 - Michel, R.B. and Sabbah, A.: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical ResearchDivision, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-207).

7 - Meiniche, K. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Astemizole 10 mg QD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical ResearchDivision, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-209).

8 - Bruttmann, G. and Pedrali, P.: Loratadine (Sch 29851 40 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID in Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. Journal of International Medical Research 15:63-70, 1987 (I848-206).

9 - Gutkowski, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID and Placebo in Ragweed-Sensitive Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-305).

10 - Ohman, J.L. et al:Study of the Effect of SCH 29851 (40 mg OD and 20 mg BID) Versus Clemastic 1 mg BID and Placebo in Ragweed-Sensitive Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C84-069).

11 Schindl, P.R. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (10, 20, and 40 mg OD) Versus Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-205).

12 - Kutwak, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-111/118).

13 - Bruttman, G. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1986. (I85-114).

14 - Raimondo, N.H. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1986. (I85-114).

15 - Clement, P. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-217).

16 - Middleton, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1984. (C84-101).

17 - Berkowitz, R.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C85-060).

18 - Bernstein, D.I. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C86-044).

19 - Paul, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-216, I85-219).

20 - Herbert, J. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-310).

Fls 9315
Proc. Nº 023/2023
Ass.

21 - Saraceno, E.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-115).
22 - Molkhou, P. et al: Efficacy and Safety of Loratadine Syrup vs. Terfenadine Suspension in Seasonal Allergic Rhinitis Patients Three to Six Years of Age. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-228).
23 - Dockhorn, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth,N.J., 1990. (C88-005).
24 - Buckley, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J.,1990. (C87-047).
25 - Stringa, S. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Two to Six Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth,N.J., 1990. (I87-109).
26 - Vareltzides, A. et al: Single-Blind Study of the Efficacy and Safety of Loratadine Pediatric Syrup (5 and 10mg OD) vs. Terfenadine in Chronic Allergic Skin Disease Patients Six to 12 Years Old. Schering-PloughCorporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-227).
27 - Martin, J.P.: Randomized, Parallel-Group Comparison of the Efficacy and Safety of Loratadine in Patients Three to 12 Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, ClinicalResearch Division, Kenilworth, N.J., 1990. (M87-768A).
28 - Kunkel, G. et al: Sutdy of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I884-232).
29 - Bruttmann, G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-212/I85-206).
30 - Etholm, B. et al: Study of the Effect of SCH 29851 in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-218).
31 - Hannigan, J.J. et al: Rising Single Dose Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C82-104). 32 - Herron, J.M. and Kisicki, J.C.: Long-Term Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Male Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C85-003).
33 – Loratadine IB 2015
34 – US NDA 19658 and supplements 1986a

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A loratadina é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, com atividade seletiva e antagônica nos receptores H_1 periféricos.

A loratadina é rapidamente absorvida no tubo digestivo, após a ingestão oral e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. A loratadina e DL (descarboetoxiloratadina) tem concentrações plasmáticas máximas (Tmáx) entre 1 e 1,5 horas e 1,5 e 3,7 horas após a administração respectivamente e a meia vida de loratadina é de 17 a 24 horas. Em indivíduos normais, a meia-vida de distribuição plasmática de loratadina e do metabólito ativo são de 1 e 2 horas, respectivamente. A loratadina é metabolizada no fígado, de forma intensa, em descarboetoxiloratadina, que é o metabólito ativo. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 97% a 99%, e a do metabólito ativo é de 73% a 76%.

A insuficiência renal não modifica de forma significativa a farmacocinética de loratadina.

Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos; a dose de loratadina deve ser diminuída. Nos pacientes idosos, não há necessidade de alteração da dose, pois os parâmetros farmacocinéticos não se modificam de forma significativa.

Estudos de farmacologia clínica

Supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina

A atividade anti-histamínica e o perfil de dose-resposta da loratadina foram avaliados em estudos de farmacologia clínica utilizando um modelo de supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina. Dois estudos randomizados e cegos avaliaram os efeitos de supressão de pápulas da loratadina em doses orais únicas que variaram de 10 a 160 mg. Nessas doses, a loratadina demonstrou um rápido início de ação; a supressão das pápulas ocorreu em um prazo de uma hora do tratamento. Além disso, todas as doses foram significantemente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas cutâneas induzidas pela histamina (p=0,001).

Fls 9316
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em um terceiro estudo randomizado e duplo-cego, os efeitos supressores da loratadina sobre a formação de pápulas induzidas pela histamina foram medidos em doses que variaram de 10 a 40 mg administradas por via oral, duas vezes por dia (2x/dia) durante 28 dias. A supressão de pápulas foi observada em um prazo de duas horas após a primeira dose de cada tratamento e permaneceu constante durante todo o período de estudo (28 dias). Além disso, todos os três esquemas de dosagem foram significantemente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas ($p < 0,05$); os efeitos de supressão estavam relacionados à dose.

Um estudo randomizado, cruzado tridirecional em pacientes pediátricos comparou a atividade da loratadina xarope, terfenadina suspensão e placebo na redução de pápulas e eritemas induzidos pela histamina. Nesse estudo, doses únicas de 10 mg de loratadina xarope e de 60 mg de terfenadina suspensão foram comparáveis na redução das pápulas e eritemas induzidos pela histamina e ambos os tratamentos foram significantemente mais eficazes que o placebo.

Farmacocinética clínica

No ser humano, a disposição farmacocinética e metabólica da loratadina com ^{3}H e ^{14}C foi investigada em voluntários normais saudáveis, após doses orais únicas. O perfil farmacocinético da loratadina e do seu metabólito ativo (porém menos relevante), a descarboetoxiloratadina, foram avaliados após doses únicas e múltiplas administradas em voluntários saudáveis, voluntários geriátricos saudáveis e em voluntários com comprometimento renal ou hepático. Além disso, foram determinadas as proporcionalidades de dose, biodisponibilidade, extensão da excreção em leite de mulheres em lactação, efeito da alimentação sobre a absorção e a ligação da loratadina às proteínas plasmáticas.

A via metabólica da loratadina no ser humano é qualitativamente semelhante àquela nos animais. Após uma administração oral, a loratadina é bem absorvida e quase totalmente metabolizada.

Em indivíduos adultos normais, as meias-vidas médias de eliminação foram de 8,4 horas (variando de 3 a 20 horas) para a loratadina e de 28 horas (variando de 8,8 a 92 horas) para a descarboetoxiloratadina, o principal metabólito ativo. Em quase todos os pacientes, a exposição (AUC) ao metabólito foi maior que ao composto original.

Aproximadamente 40% da dose é excretada na urina e 421% nas fezes durante um período de 10 dias e principalmente na forma de metabólitos conjugados. Aproximadamente 27% da dose é eliminada na urina durante as primeiras 24 horas.

Os resultados dos estudos de ligação a proteínas plasmáticas revelaram que a loratadina está altamente ligada às proteínas plasmáticas humanas (97% a 99%); a descarboetoxiloratadina está moderadamente ligada (73% a 76%).

Em indivíduos idosos (66 a 78 anos de idade) a AUC e o pico dos níveis plasmáticos (Cmáx) da loratadina e do seu metabólito foram aproximadamente 50% maiores que nos indivíduos mais jovens.

Em pacientes com comprometimento renal crônico (depuração de creatinina menor que 30 mL/min), tanto a AUC quanto o pico dos níveis plasmáticos (Cmáx) aumentaram em média aproximadamente 73% para a loratadina e 120% para o metabólito, em comparação com as AUCs e os picos de níveis plasmáticos (Cmáx) de pacientes com função renal normal. As meias-vidas médias de eliminação da loratadina (7,6 horas) e do seu metabólito (23,9 horas) não foram significantemente diferentes daquelas observadas em indivíduos normais. A hemodiálise não apresenta efeito sobre a farmacocinética da loratadina ou de seu metabólito em indivíduos com comprometimento renal crônico.

Em pacientes com doença hepática alcoólica crônica a AUC e o pico dos níveis plasmáticos (Cmáx) da loratadina foram o dobro, ao passo que o perfil farmacocinético do metabólito ativo não foi significantemente alterado em relação àquele de pacientes com função hepática normal. As meias-vidas de eliminação da loratadina e do seu metabólito foram de 24 horas e 37 horas, respectivamente, e aumentaram com a maior gravidade da doença hepática.

No ser humano, o parâmetro de biodisponibilidade da loratadina e descarboetoxiloratadina é proporcional à dose. Os estudos de biodisponibilidade demonstraram a bioequivalência da loratadina administrada por via oral em forma de cápsula, comprimido, suspensão, solução e xarope.

A ingestão concomitante de alimento com a loratadina pode retardar ligeiramente a absorção (em aproximadamente uma hora), mas sem afetar significantemente a AUC. Do mesmo modo, o efeito clínico não é significantemente influenciado.

A loratadina e a descarboetoxiloratadina são eliminadas no leite de mulheres em lactação, com as concentrações sendo semelhantes às plasmáticas. Cerca de 48 horas após a administração, somente 0,029% da dose de loratadina é eliminada no leite na forma de descarboetoxiloratadina e loratadina sem alteração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham demonstrado qualquer tipo de reação alérgica ou incomum a qualquer um dos componentes da fórmula ou metabólitos.

Fls 9317
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Pacientes com hepatopatia grave devem iniciar o tratamento com doses baixas de loratadina, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de loratadina; uma dose inicial de 10 mL em dias alternados é recomendada em adultos e crianças com peso acima de 30 Kg e 5 mL (5mg) para crianças com peso inferior a 30 Kg.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria B.

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

Não está estabelecido se o uso de loratadina pode acarretar riscos durante a gravidez ou lactação. Apesar dos dados de exposição limitados dentro do programa de ensaios clínicos, uma grande quantidade de dados sobre mulheres grávidas (em mais de 1000 desfechos expostos) indica ausência de malformação, toxicidade fetal/neonatal de loratadina. Estudos em animais não indicam, direta ou indiretamente, efeitos nocivos no que diz respeito a toxicidade reprodutiva. Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de loratadina durante a gravidez.

Considerando que a loratadina é excretada no leite materno e devido ao aumento de risco do uso de anti-histamínicos por crianças, particularmente por recém-nascidos e prematuros, deve-se optar ou pela descontinuação da amamentação ou pela interrupção do uso do produto.

Não há dados disponíveis sobre fertilidade masculina e feminina.

Pacientes idosos

Nos pacientes idosos não há necessidade de alteração de dose, pois não ocorrem alterações da metabolização decorrente da idade. Devem-se seguir as mesmas orientações dadas aos demais adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou usar máquinas

Em ensaios clínicos, a loratadina não teve influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atenção: loratadina xarope contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

A loratadina não contém corantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando administrado concomitantemente com álcool, loratadina não exerce efeitos potencializadores, como foi demonstrado por avaliações em estudos de desempenho psicomotor.

Aumento das concentrações plasmáticas de loratadina tem sido relatado em estudos clínicos controlados, após o uso concomitante com cetoconazol, eritromicina (inibidores da CYP 3A4) ou cimetidina (inibidores da CYP 3A4 e CYP 2D6), porém, sem alterações clinicamente significativas (incluindo eletrocardiográficas). Outros medicamentos conhecidamente inibidores do metabolismo hepático devem ser coadministrados com cautela, até que estudos definitivos de interação possam ser completados.

Alterações em exames laboratoriais

O tratamento com anti-histamínicos deverá ser suspenso aproximadamente 48 horas antes de se efetuar qualquer tipo de prova cutânea, já que podem impedir ou diminuir as reações que, de outro modo, seriam positivas e, portanto, indicativas de reatividade dérmica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:

Líquido límpido, incolor a levemente amarelado, com sabor e odor de cereja, isento de partículas e impurezas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Fls 9318
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e crianças acima de 12 anos: 10 mL de loratadina (10 mg) uma vez por dia. Não administrar mais de 10 mL em 24 horas.

Crianças de 2 a 12 anos:

Peso corporal abaixo de 30 Kg: 5 mL (5 mg) de loratadina uma vez por dia. Não administrar mais de 5 mL em 24 horas.

Peso corporal acima de 30 Kg: 10 mL (10 mg) de loratadina uma vez por dia. Não administrar mais de 10 mL em 24 horas.

No caso de esquecimento de alguma dose, oriente seu paciente a tomar a medicação assim que possível e a manter o mesmo horário da tomada do medicamento pelo restante do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A loratadina não apresenta propriedades sedativas clinicamente significativas quando utilizado na dose recomendada de 10 mg diários.

As reações adversas relatadas comumente incluem fadiga, cefaleia, sonolência, boca seca, transtornos gastrintestinais como náuseas e gastrite e também manifestações alérgicas cutâneas (exantema ou rash). Durante a comercialização de loratadina xarope, foram relatadas raramente as seguintes reações adversas: alopecia, anafilaxia (incluindo angioedema), função hepática alterada, taquicardia, palpitações, tontura e convulsão.

Da mesma forma, a incidência de reações adversas com loratadina xarope tem sido comparável à do placebo. Em estudos clínicos pediátricos controlados, a incidência de cefaleia, sedação, nervosismo, relacionada ao tratamento, foi similar à do placebo, além do que tais eventos foram raramente relatados.

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

10. SUPERDOSE

A ingestão de loratadina acima da dose recomendada aumenta os riscos de sintomas anticolinérgicos. Sonolência, taquicardia e cefaleia têm sido relatadas com doses excessivas. Uma única ingestão de 160 mg de loratadina não produziu efeitos adversos. Em caso de superdose, o tratamento, que deverá ser imediatamente iniciado, é sintomático e coadjuvante.

Tratamento – O paciente deverá ser induzido ao vômito, ainda que tenha ocorrido êmese espontânea. O vômito induzido farmacologicamente pela administração de xarope de ipecacuanha é o método preferido. Entretanto, não deverão ser induzidos ao vômito pacientes com diminuição do nível de consciência. A ação da ipecacuanha é facilitada com atividade física e administração de 240 a 360 mililitros de água. Caso não ocorra êmese nos 15 minutos seguintes à administração de ipecacuanha, a dose deverá ser repetida. Deverão ser tomadas precauções contra a aspiração, principalmente em crianças. Após a êmese, pode-se tentar evitar a absorção do restante do fármaco que ainda estiver no estômago, com a ajuda de carvão ativado administrado sob a forma de suspensão em água. Caso o vômito não tenha sido obtido, ou esteja contraindicado, deverá ser realizada lavagem gástrica. Neste caso o agente preferido em crianças é a solução salina fisiológica. Em adultos, poderá ser usada água corrente; entretanto, antes de proceder-se à instilação seguinte, deverá ser retirado o maior volume possível do líquido já administrado. Os agentes catárticos salinos atraem água para os intestinos por osmose e, portanto, podem ser valiosos por sua ação diluente rápida do conteúdo intestinal. A loratadina não é significativamente depurada por hemodiálise e não se sabe se é eliminada por diálise peritoneal. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deve permanecer sob observação clínica. Não há informações que indiquem abuso ou dependência com loratadina.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0583.0474

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

Fls 9319
Proc. Nº 023/2023
Ass

CNPJ 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

SAC 0800-747 60 00
www.germedpharma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/09/2020.

bula-prof-208877-GER-v0

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**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/08/2013	0645628/13-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP e VPS	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
16/07/2014	0565553146	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (VP) - 9. REAÇÕES ADVERSAS (VPS)	VP e VPS	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
25/06/2015	0559254/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (VP) - 9. REAÇÕES ADVERSAS (VPS)	VP e VPS	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.

Fls 9320
Proc. Nº 023/2023
ASS

05/01/2016	1135323/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (VPS)	VPS	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
14/12/2018	1181536/18-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada neste medicamento?	VP	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
							4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6.Interações Medicamentosas 10. Superdose	VPS	
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração					8. Quais os males que esse medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco

Fls 9321
Proc. Nº 023/2023
Ass

02/08/2019	1923931/19-9	de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas Dizeres Legais	VPS	com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
10/12/2019	3408475/19-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
							5. Advertências e precauções 10. Superdose	VPS	
27/11/2020	4194675/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL acompanhado de um copo-dosador.
							9. Reações adversas	VPS	
							I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	
14/04/2021	1430723/21-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Xarope de 1 mg/mL em embalagem com 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL e 150 mL

Fls 9322
Proc. Nº 023/2023
ASS

									acompanhado de um copo-dosador.
-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope de 1 mg/mL. Embalagem contendo 1 frasco com 60 mL, 100 mL, 120 mL ou 150 mL acompanhado de um copo dosador.



Fls 9324
Proc. Nº 023/2023
Ass

LIDOGEL®
(cloridrato de lidocaína)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Geleia

20mg/g

Fls 9325
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Lidogel®
cloridrato lidocaína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Geleia 2%.
Embalagens contendo 1 ou 50 bisnagas de 30g.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: URETRAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada 5g da geleia contém:
cloridrato de lidocaína (equivalente a 81,30mg de lidocaína).....100mg
excipientes q.s.p.....5g
(propilenoglicol, hidróxido de sódio, hipromelose, metilparabeno, propilparabeno e água).

Fls 9326
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Lidogel® é indicado como anestésico de superfície e lubrificante para:
- A uretra feminina e masculina durante cistoscopia, cateterização, exploração por sonda e outros procedimentos endouretrais.
- O tratamento sintomático da dor em conexão com cistite e uretrite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Valkevic DS *et al.*, em um estudo com 18 pacientes submetidos a cistoscopia sob anestesia tópica via intrauretral, usando-se 10mL de lidocaína na forma farmacêutica geleia a 2% 5 minutos antes do procedimento, obteve o resultado a seguir: menor grau de dor nos pacientes que receberam lidocaína na forma farmacêutica geleia em relação àqueles que não receberam (pela escala analógica visual de dor 1,6 e 4,87, respectivamente). Os autores concluíram que a lidocaína na forma farmacêutica geleia a 2% é efetiva e tolerada pelos pacientes nos procedimentos de cistoscopia (Valkevic DS *et al.* Pharmacology & Toxicology 2001; 89(suppl 1): 135-6, abs 546).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: Lidogel® promove anestesia rápida e profunda da mucosa e lubrificação que reduz a fricção. É uma base hidrossolúvel, caracterizada pela alta viscosidade e baixa tensão superficial, que proporciona contato íntimo e prolongado do anestésico com o tecido, produzindo anestesia eficiente de longa duração (aproximadamente 20-30 minutos). Geralmente o início de ação é rápido (dentro de 5 min, dependendo da área de aplicação).

A lidocaína, assim como outros anestésicos locais, causa um bloqueio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas através da inibição do movimento de íons sódio para dentro das membranas nervosas. Presume-se que anestésicos locais do tipo amida atuem dentro dos canais de sódio das membranas nervosas.

Anestésicos locais podem também ter efeitos similares nas membranas excitáveis do cérebro e miocárdio. Se uma quantidade excessiva do fármaco atingir a circulação sistêmica rapidamente, poderão aparecer sinais e sintomas de toxicidade, provenientes dos Sistemas Cardiovascular e Nervoso Central.
A toxicidade no Sistema Nervoso Central (SNC) (ver item 10. Superdose) geralmente precede os efeitos cardiovasculares, uma vez que ela ocorre em níveis plasmáticos mais baixos. Efeitos diretos dos anestésicos locais no coração incluem condução lenta, inotropismo negativo e, possivelmente, parada cardíaca.

Propriedades Farmacocinéticas: a lidocaína é absorvida após aplicação tópica em mucosas. A velocidade e a extensão da absorção dependem da dose total administrada e da concentração, do local de aplicação e da duração da exposição. Geralmente, a velocidade de absorção de agentes anestésicos locais após aplicação tópica é mais rápida após administração intratraqueal e bronquial. A lidocaína também é bem absorvida no trato gastrointestinal, mas pouco fármaco intacto aparece na circulação devido à biotransformação no fígado.
Normalmente, cerca de 65% da lidocaína liga-se às proteínas plasmáticas. Os anestésicos locais do tipo amida ligam-se principalmente a alfa-1-glicoproteína ácida, mas também à albumina.

A lidocaína atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária, presumivelmente por difusão passiva.
A principal via de eliminação da lidocaína é por metabolismo hepático. A via primária da lidocaína em humanos é a N-desalquilação à monoetilglicinexilidina (MEGX) seguida por hidrólise à 2,6-xilidina e hidroxilação à 4-hidroxi-2,6-xilidina. MEGX ainda pode ser desalquilada para glicinexilidina (GX). As ações farmacológicas / toxicológicas de MEGX e GX são similares, mas menos potentes do que as da lidocaína. GX tem uma meia-vida maior (cerca de 10h) que a lidocaína e pode se acumular durante a administração prolongada. Aproximadamente 90% da lidocaína administrada intravenosamente é excretada na forma de vários metabólitos e menos de 10 % é excretada inalterada na urina. O metabólito primário na urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-xilidina, respondendo por cerca de 70-80% da dose excretada na urina.
A meia-vida de eliminação da lidocaína seguida de uma injeção intravenosa em *bolus* é tipicamente 1,5 a 2 horas. Devido à rápida velocidade em que a lidocaína é metabolizada, qualquer condição que afete a

Fls 9327
Proc. Nº 023/2023
Ass

função hepática pode alterar a cinética da lidocaína. A meia-vida pode ser prolongada duas vezes ou mais em pacientes com disfunção hepática. A disfunção renal não afeta a cinética da lidocaína, mas pode aumentar o acúmulo de metabólitos.
Fatores como acidose e o uso de estimulantes e depressores do SNC influenciam os níveis de lidocaína no SNC necessários para produzir a manifestação de efeitos sistêmicos. Reações adversas objetivas tornam-se muito mais aparentes com níveis venosos plasmáticos superiores à 6,0mcg de base livre por mL.

Dados de segurança pré-clínica: a toxicidade observada após altas doses de lidocaína em estudos com animais consistiu em efeitos nos Sistemas Nervoso Central e Cardiovascular. Em estudos de toxicidade reprodutiva, nenhuma relação do fármaco com os efeitos foi observada, nem a lidocaína mostrou potencial mutagênico nos testes de mutagenicidade *in vitro* ou *in vivo*. Não foram feitos estudos de câncer com lidocaína, devido ao local e a duração do uso deste fármaco.

Testes de genotoxicidade com lidocaína não mostraram evidências de potencial mutagênico. O metabólito da lidocaína, 2,6-xilidina, mostrou uma fraca evidência de atividade em alguns testes mutagênicos. O metabólito 2,6-xilidina mostrou não ter potencial carcinogênico em estudos pré-clínicos toxicológicos avaliando exposição crônica. Os riscos potenciais comparando a exposição máxima humana calculada a partir do uso intermitente da lidocaína, com a exposição usada em estudos pré-clínicos, indicam uma ampla margem de segurança do uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lidogel® é contraindicado:
- Em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos anestésicos locais do tipo amida ou aos outros componentes da fórmula;
- Em pacientes com hipersensibilidade ao metil ou propilparabeno ou ao seu metabólito, o ácido paraminobenzóico (PABA). Formulações de lidocaína contendo parabenos devem ser evitadas em pacientes alérgicos a anestésicos locais do tipo éster ou ao seu metabólito PABA.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doses excessivas de medicamentos com lidocaína ou pequenos intervalos entre as doses podem resultar em níveis plasmáticos altos e reações adversas graves. Os pacientes devem ser instruídos a aderir estritamente à posologia recomendada. O controle das reações adversas graves pode requerer o uso de equipamento de ressuscitação, oxigênio e outros fármacos para ressuscitação (ver item 10. Superdose).

A absorção em superfícies e mucosas lesionadas é relativamente alta. Após a instilação na uretra e bexiga, a absorção é baixa. Lidogel® deve ser usado com cuidado em pacientes com mucosa traumatizada e/ou sepse no local da aplicação.

Pacientes tratados com fármacos antiarrítmicos classe III (ex.: amiodarona), devem ser mantidos sob vigilância cuidadosa e o monitoramento do ECG deve ser considerado, uma vez que os efeitos cardíacos podem ser aditivos.

Se a dose ou a administração resultar em altos níveis sanguíneos, é provável que alguns pacientes necessitem de atenção especial para prevenir efeitos adversos potencialmente perigosos:
- Pacientes com bloqueio cardíaco parcial ou completo.
- Pacientes idosos e pacientes debilitados.
- Pacientes com doença hepática avançada ou disfunção renal grave.
- Pacientes com bradicardia.
- Pacientes com choque grave.
- Pacientes com epilepsia.

Lidogel® é possivelmente um porfirinogênico e deve ser somente prescrito à pacientes com porfiria aguda em indicações fortes ou urgentes. Precauções apropriadas devem ser tomadas para todos pacientes porfíricos.
Outros locais de administração não recomendados devem ser evitados devido aos efeitos indesejáveis desconhecidos.

Fls 9328
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: dependendo da dose do anestésico local, pode haver um efeito muito leve na função mental e pode prejudicar temporariamente a locomoção e coordenação.

Uso durante a gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: B.

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

A lidocaína atravessa a barreira placentária e pode penetrar nos tecidos fetais.
É razoável presumir que tem sido administrada lidocaína a um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil. Até o momento, nenhum distúrbio específico do processo reprodutivo foi relatado, por exemplo, nenhum aumento da incidência de más-formações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos ao feto.
Da mesma forma que outros anestésicos locais, a lidocaína pode passar para o leite materno, mas em pequenas quantidades e, geralmente, não há riscos de afetar o neonato.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lidocaína deve ser usada com precaução em pacientes recebendo agentes estruturalmente relacionados aos anestésicos locais, uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

Estudos de interações específicas com lidocaína e fármacos antiarrítmicos classe III (ex.: amiodarona) não foram realizados, porém deve-se ter cuidado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Fármacos que reduzem a depuração plasmática de lidocaína (ex.: cimetidina ou betabloqueadores) podem causar concentrações plasmáticas potencialmente tóxicas quando a lidocaína é administrada em altas doses e repetidamente por um longo período. Tais interações, entretanto, não tem importância clínica relevante durante o tratamento em curto prazo com lidocaína nas doses recomendadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses.
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.
Como a geleia é estéril, deve ser utilizada apenas uma vez.
Lidogel® apresenta-se como geleia incolor, translúcida e homogênea.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lidogel® deve ser administrado por via uretral.

Como para qualquer anestésico local, as reações e complicações são evitadas utilizando-se a menor dose eficaz.

Lidogel® proporciona anestesia imediata e profunda das mucosas, fornecendo anestesia efetiva de longa duração (aproximadamente 20-30minutos). A anestesia geralmente ocorre rapidamente (dentro de 5 minutos dependendo da área de aplicação).

Como qualquer anestésico local, a segurança e eficácia da lidocaína dependem da dose apropriada, da técnica correta, precauções adequadas e facilidade para emergências.

As seguintes recomendações de dose devem ser consideradas como um guia. A experiência do clínico e conhecimento do estado físico do paciente são importantes para calcular a dose necessária.

As concentrações plasmáticas de lidocaína após a instilação da geleia na uretra intacta e bexiga, em doses de até 800mg, são razoavelmente baixas e inferiores aos níveis tóxicos.

Fls 9329
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nos pacientes idosos, pacientes debilitados, pacientes com doenças agudas ou pacientes com sepse, deve-se adequar as doses de acordo com a idade, peso e condição física.

Em crianças com idade entre 5 a 12 anos, a dose não deve exceder 6mg/kg.

Crianças com mais de 12 anos podem receber doses proporcionais ao seu peso e idade.

Não se deve administrar mais do que quatro doses em um período de 24 horas.

Uretra Masculina: a geleia deve ser instilada lentamente até que o paciente tenha a sensação de tensão ou até ter usado quase a metade do conteúdo do tubo. Aplica-se, então, uma pinça peniana por alguns minutos, após o qual o restante da geleia pode ser instilado. A anestesia é suficiente para cateterismos.

Quando a anestesia é especialmente importante, por exemplo, durante sondagem ou cistoscopia, pode-se instilar o restante da geleia, pedindo ao paciente que se esforce como se fosse urinar. A geleia passará à uretra posterior. Aplica-se uma pinça peniana e espera-se por 5-10 minutos.

Um pouco de geleia pode ser aplicada na sonda ou no cistoscópio servindo como lubrificante.

Uretra Feminina: instilar 3-5g da geleia. Para obter-se a anestesia adequada, deve-se aguardar alguns minutos para realizar o exame.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas por ordem decrescente de gravidade.

1. Toxicidade sistêmica aguda: a lidocaína pode causar efeitos tóxicos agudos se altos níveis sistêmicos ocorrerem devido à rápida absorção ou superdose (ver itens 3. Características Farmacológicas e 10. Superdose).
As reações adversas sistêmicas são raras e podem resultar de níveis plasmáticos elevados devido à dosagem excessiva, à rápida absorção, à hipersensibilidade, à idiossincrasia ou à reduzida tolerância do paciente.

As reações podem ser:
- Reações do Sistema Nervoso Central, as quais incluem: nervosismo, tontura, convulsões, inconsciência e, possivelmente, parada respiratória.
- Reações cardiovasculares, as quais incluem: hipotensão, depressão miocárdica, bradicardia e, possivelmente, parada cardíaca.

2. Reações alérgicas: reações alérgicas (nos casos mais graves, choque anafilático) aos anestésicos locais do tipo amida são raras (<1/1000). Outros constituintes da geleia, por exemplo, metilparabeno e propilparabeno também podem causar este tipo de reação.

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

10. SUPERDOSE

Toxicidade sistêmica aguda
Reações tóxicas originam-se principalmente nos Sistemas Nervoso Central e Cardiovascular.

A toxicidade no SNC é uma resposta gradativa com sinais e sintomas de gravidade ascendente. Os primeiros sintomas são parestesia perioral, dormência da língua, tonturas, hiperacusia e zumbido. Distúrbios visuais e tremores musculares são mais graves e precedem o aparecimento de convulsões generalizadas. Inconsciência e convulsões do tipo grande mal podem aparecer em seguida e, podem durar alguns segundos até vários minutos. Hipóxia e hipercarbia ocorrem rapidamente após as convulsões devido ao aumento da atividade muscular, junto com interferência na respiração normal. Em casos graves pode ocorrer apneia. A acidose aumenta os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.

Fls 9330
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

A recuperação é devido à redistribuição e metabolismo do anestésico local a partir do SNC. A recuperação pode ser rápida, a não ser que grandes quantidades do fármaco tenham sido administradas.
Os efeitos cardiovasculares são observados somente em casos com altas concentrações sistêmicas. Hipotensão grave, bradicardia, arritmia e colapso cardiovascular podem ser os resultados em tais casos.
Os efeitos tóxicos cardiovasculares são geralmente precedidos por sinais de toxicidade no SNC, a menos que o paciente esteja recebendo um anestésico geral ou esteja fortemente sedado com fármacos, tais como: benzodiazepínicos ou barbitúricos.

Tratamento da toxicidade aguda: se ocorrer toxicidade sistêmica, os sinais são de natureza similar àqueles encontrados na administração de anestésicos locais por outras vias.
A toxicidade dos anestésicos locais se manifesta por sintomas de excitação do sistema nervoso e, em casos mais graves, depressão cardiovascular e do SNC.
Os sintomas neurológicos graves (convulsões, depressão do SNC) devem ser tratados sintomaticamente por meio de suporte respiratório e administração de fármacos anticonvulsivantes.
Se ocorrer parada circulatória, deve-se instituir imediatamente ressuscitação cardiopulmonar. Oxigenação ótima, ventilação e manutenção da circulação, como também, tratamento da acidose, são de vital importância.

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

Fls 9331
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

III – DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº 1.5584.0162
Farm. Resp.: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO nº 6.248.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC
0800 97 99 900

neo química

Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/07/2016.

neo química

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2014	0373693/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	0373693/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2014	Versão Inicial	VP/VPS	Geleia
03/02/2015	0099408/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	03/02/2015	0099408/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	03/02/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014.	VP/VPS	Geleia
12/07/2018	0558442/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2018	0558442/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Geleia
15/09/2021		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2021		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2021	III – DIZERES LEGAIS	VP	Geleia
							III – DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

Fls 9332
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9333
Proc. Nº 023/2023
Ass

BELMIRAX

mebendazol

Belfar Ltda.

Suspensão Oral
20 mg/mL

Fls 9334
Proc. Nº 023/2023
Ass

BELMIRAX
mebendazol

APRESENTAÇÃO
Suspensão oral
30 mL de mebendazol em frasco âmbar

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão contém:
Mebendazol..... 20 mg
Excipientes: carboximetilcelulose sódica (carmelose sódica), citrato de sódio di-hidratado, essência de framboesa, ácido cítrico, metilparabeno, polissorbato 80, propilparabeno, sacarose, dióxido de silício, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
Como anti-helmíntico polivalente, indicado no tratamento das infestações isoladas ou mistas, causadas por *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Taenia solium e Taenia saginata.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Avaliou-se a atividade terapêutica do mebendazol em 79 estudantes entre 5 e 11 anos de idade infectados por *Enterobius vermicularis.* Um grupo foi tratado com dose única de 100 mg (grupo A) e outro foi tratado com doses de 100 mg, duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos (grupo B). O percentual de cura foi de 92,8% (grupo A) e de 98,3% (grupo B) quando o controle foi realizado 10 dias após o tratamento.[1]
Cento e onze pacientes com idade entre 2 e 72 anos parasitados por um ou mais geohelmintos foram divididos em dois grupos de tratamento. O grupo A recebeu 500 mg de mebendazol em dose única e o grupo B recebeu 100 mg (idade=3 anos) ou 50 mg (idade < 3 anos) 2 vezes ao dia, durante 3 dias. Amostras de fezes foram coletadas antes do tratamento e 21 dias após o tratamento. No grupo A obteve-se uma taxa de cura de 88,24% e a redução na contagem de ovos de 85,49% para *Trichuris trichiura* e uma taxa de cura de 86,96% e redução na contagem de ovos de 89,60% para *Necator americanus.* No grupo B obteve-se uma taxa de cura de 95,83% e a redução na contagem de ovos de 84,28% para *Trichuris trichiura* e uma taxa de cura de 90% e redução na contagem de ovos de 94,8% para *Necator americanus.* A diferença entre o grupo A e o grupo B no que se refere às taxas de cura não foi significativa ($p>0,05$).[2]
Foi realizado um estudo sobre a incidência de helmintíase em 375 pacientes, sendo selecionados 50 pacientes poliparasitados por *A.lumbricoides, T. trichiura,* ancilostomídeos e *E. vermicularis.* O mebendazol foi administrado na posologia de 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos com porcentagens de cura de 100% para ascaridíase, 100% para enterobíase, 94% para tricocefalíase e 92% para ancilostomíase.[3]

Fls 9335
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências Bibliográficas
1. Chaia, G. et al. Reavaliação Terapêutica do Mebendazol na Enterobíase. Folha médica; 92(1/2): 71-3, jan. – fev. 1986.
2. Fernandez F.A.N. et al. Estudio de Dosis Única de Mebendazol para el Tratamiento de Trichuris trichiura y Necator americanos em Campañas de Control Quimioterapeutico en las Comunidades. Revista Cubana, Medicicna tropical 1989; 41 (3): 371 – 378.
3. Fernandez, P. A importância do Mebendazol no Combate às Helmintíases das Populações Rurais. A Folha Médica, 69 (3): 301-302, 1974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
O mebendazol atua localmente no lúmen do intestino humano, interferindo na formação da tubulina celular do intestino dos vermes através de ligação específica à tubulina provocando alterações degenerativas ultraestruturais no intestino. Como resultado, a captação de glicose e as funções digestivas do verme são interrompidas de tal forma que ocorre um processo autolítico.
A ação terapêutica de mebendazol se inicia no primeiro dia de tratamento.
Não há evidências de que mebendazol seja efetivo no tratamento da cisticercose.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção
Após a administração oral, < 10% da dose atinge a circulação sistêmica, devido à absorção incompleta e ao extensivo metabolismo pré-sistêmico (efeito de primeira passagem). As concentrações plasmáticas máximas são geralmente observadas em 2 a 4 horas após a administração. A administração com uma refeição rica em gorduras aumenta a biodisponibilidade do mebendazol, embora não seja esperado efeito substancial do alimento sobre a quantidade do fármaco restante no trato gastrointestinal.

Distribuição
A ligação do mebendazol às proteínas plasmáticas é de 90 a 95%. De acordo com dados obtidos em pacientes em tratamento crônico com mebendazol (40mg/kg/dia durante 3-21 meses), que demonstram o nível do fármaco no tecido, o volume de distribuição é 1 a 2 L/kg, indicando que o mebendazol penetra em espaços extravasculares.

Metabolismo
O mebendazol administrado por via oral é extensivamente metabolizado primariamente pelo fígado. As concentrações plasmáticas dos seus principais metabólitos (formas hidrolisadas e reduzidas de mebendazol) são maiores que a concentração plasmática do mebendazol. Função hepática, metabolismo ou eliminação biliar prejudicados podem resultar em um aumento do nível plasmático de mebendazol.

Eliminação
O mebendazol, as suas formas conjugadas e os seus metabólitos provavelmente sofrem algum grau de recirculação entero-hepática e são excretados na urina e na bile. A meia-

Fls 9336
Proc. Nº 023/2023
Ass

vida de eliminação aparente após uma administração oral varia de 3 a 6 horas na maioria dos pacientes.

Farmacocinética no Estado Estacionário
Durante administração crônica (40mg/kg/dia durante 3-21 meses), a concentração plasmática do mebendazol e seus principais metabólitos aumentam, resultando em uma exposição aproximadamente 3 vezes maior no estado de equilíbrio quando comparado a uma administração única.

4. CONTRAINDICAÇÕES
BELMIRAX é contraindicado em crianças com menos de 1 ano de idade para o tratamento em massa de infestações gastrintestinais isoladas ou mistas. Além disso, BELMIRAX é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade ao fármaco ou aos excipientes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Convulsões em crianças, incluindo aquelas com idade inferior a 1ano, foram relatadas muito raramente durante a experiência de pós-comercialização com mebendazol suspensão.
BELMIRAX não foi extensivamente estudado em crianças com menos de 2 anos de idade, portanto, BELMIRAX pode ser usado em crianças entre 1-2 anos de idade apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (por exemplo, se suas infestações por vermes interferirem significativamente em seu estado nutricional e desenvolvimento físico).
Ocorreram relatos raros de distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite e neutropenia, descritos em pacientes que foram tratados com mebendazol empregando as doses usualmente recomendadas para determinadas condições. Esses eventos, e ainda glomerulonefrites, e agranulocitose também foram relatados com doses substancialmente superiores às recomendadas e com o tratamento por períodos prolongados.
Ocorreram relatos raros de distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite e neutropenia, descritos em pacientes que foram tratados com mebendazol empregando as doses usualmente recomendadas para determinadas condições **(vide "Reações Adversas – Experiência Pós-Comercialização")**. Esses eventos, e ainda glomerulonefrite e agranulocitose, também foram relatados com doses substancialmente superiores às recomendadas e com o tratamento por períodos prolongados.
Resultados obtidos em um estudo de caso controle, investigando uma ocorrência de Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, sugerem uma possível relação entre síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e o uso concomitante de mebendazol e metronidazol. Dados adicionais sugerindo tal interação medicamentosa não estão disponíveis. Portanto, o uso concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitado.

Efeito Sobre a Capacidade de Dirigir Veículos ou Operar Máquinas
BELMIRAX não afeta o estado de alerta mental ou habilidade de dirigir.

Fls 9337
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gravidez (Categoria C)
O mebendazol demonstrou atividade embriotóxica e teratogênica em ratos e camundongos. Não foram observados efeitos prejudiciais sobre a reprodução em outras espécies de animais testadas. Os possíveis riscos associados à prescrição de BELMIRAX durante a gravidez devem ser pesados contra os benefícios terapêuticos esperados.

Lactação
Dados limitados de relatos de casos demonstram que uma pequena quantidade de mebendazol está presente no leite humano após a administração oral. Por esta razão, precauções devem ser tomadas quando mebendazol for administrado a lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Fertilidade
Resultados dos estudos referentes aos efeitos de mebendazol sobre a reprodução não demonstraram efeitos sobre a fertilidade com doses de até 10mg/kg/dia (60 mg/m^2).

Informação Não-Clínica
As avaliações de toxicidade de dose única em várias espécies revelaram que o mebendazol foi bem tolerado e apresenta uma ampla margem de segurança. Os resultados de toxicidade crônica de dose repetida oral em ratos, em doses tóxicas de 40 mg/kg (240 mg/m^2) e maiores, mostraram alteração no peso do fígado com discreto edema centrolobular e vacuolização hepatocelular, e peso alterado dos testículos com alguma degeneração tubular, descamação e inibição acentuada de atividade espermatogênica.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade
Não foram observados efeitos carcinogênicos em ratos ou camundongos. Nenhuma atividade mutagênica foi observada em estudos *in vitro* sobre gene-mutagenicidade.
Testes *in vivo* não revelaram atividade prejudicial à estrutura cromossômica. Resultados de teste do micronúcleo demonstraram efeitos aneugênicos em células somáticas de mamíferos acima da concentração plasmática limite de 115 ng/mL.

Toxicidade Reprodutiva
Em doses tóxicas para as mães, atividades embriotóxica e teratogênica foram demonstradas em ratas prenhes com dose única de 10 mg/kg (60 mg/m^2) ou com doses superiores. Efeitos teratogênicos e fetotóxicos também foram observados em camundongos com doses maternas tóxicas de 10/mg/kg (60 mg/m^2) ou com doses superiores. Não foram observados efeitos prejudiciais sobre a reprodução em outras espécies animais testadas.

Fertilidade
A fertilidade de ratos machos não foi afetada com doses de até 40 mg/kg (240 mg/m^2) por 60 dias. Quando as fêmeas receberam até 10 mg/kg do peso corporal durante 14 dias antes da gestação e durante a gravidez, não foram observados efeitos significativos nos

Fls 9338
Proc. Nº 023/2023
Ass

fetos e na ninhada. No entanto, quando as fêmeas receberam 40 mg/kg (240mg/m^2), foi observada uma redução na taxa de gravidez.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de cimetidina pode inibir o metabolismo do mebendazol no fígado, resultando em aumento da concentração plasmática do medicamento, especialmente em uso crónico. O uso concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.
Prazo de validade: 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 Medicamento: suspensão homogênea, de fácil redispersão, de cor bege e odor de framboesa.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

-Infestações por nematódeos: use 5 mL do copo-medida 2 vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, independente do peso corpóreo e idade.
-Infestação por cestódeos: use 10 mL do copo-medida 2 vezes ao dia durante 3 dias consecutivos. A posologia para crianças é de 5 mL do copo-medida 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos Menores de 2 Anos de Idade
Devido ao risco de convulsões, BELMIRAX é contraindicado em crianças com menos de 1 ano de idade para o tratamento em massa de infestações gastrintestinais isoladas ou mistas.
BELMIRAX não foi extensivamente estudado em crianças com menos de 2 anos de idade. Portanto, BELMIRAX deve ser usado em crianças entre 1 – 2 anos de idade apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Administração
Não é necessário seguir uma dieta especial ou utilizar produtos que estimulem a evacuação.
Agite bem a suspensão antes de usar.

Fls 9339
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas as reações adversas relatadas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de mebendazol, tendo como base a compreensão das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com mebendazol não pode ser estabelecida com segurança para casos individuais. Além disso, pelo fato dos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento, não podem ser diretamente comparadas às taxas obtidas em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas durante a prática clínica.

Reações Adversas Ocorridas Durante Estudos Clínicos

A segurança de mebendazol suspensão foi avaliada em 6.276 pacientes que participaram de 39 estudos clínicos para o tratamento de infestações parasitárias simples ou mistas do trato gastrintestinal. Nesses 39 estudos clínicos não ocorreram reações adversas em ≥ 1% dos pacientes tratados com mebendazol suspensão. As reações adversas ocorridas em <1% dos pacientes tratados com mebendazol suspensão são apresentadas na tabela a seguir:

Reações adversas relatadas em <1% dos pacientes tratados com mebendazol suspensão em 39 estudos clínicos.	
Classe de sistema/órgão	**Reação adversa**
Distúrbios gastrintestinais	Desconforto abdominal, diarreia e flatulência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea

Experiência Pós-Comercialização

As primeiras reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização baseados nos relatos espontâneos com mebendazol estão apresentadas a seguir. Os eventos adversos estão classificados, dentro de cada sistema, pela frequência.

Reação Muito Rara (<1/10.000, incluindo relatos isolados):

-Distúrbios do sangue e sistema linfático: agranulocitose*, neutropenia.
-Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e anafilactóides.
-Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, tontura.
-Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, náusea, vômito.
-Distúrbios hepato-biliares: hepatite e testes de função hepática alterados.
-Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, exantema, angioedema, urticária e alopecia.
- Distúrbios renais e urinários: glomerulonefrite*.
* Observado em doses mais altas e prolongadas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Fls 9340
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. SUPERDOSE

Em pacientes tratados com doses substancialmente maiores que a recomendada ou por um longo período de tempo, as seguintes reações adversas foram raramente relatadas: alopecia, distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite, agranulocitose, neutropenia e glomerulonefrite. Com exceção da agranulocitose e glomerulonefrite, essas reações também foram relatadas em pacientes tratados com mebendazol em doses usualmente recomendadas.

Sinais e Sintomas

No caso de superdose acidental, cólicas abdominais, náusea, vômito e diarreia podem ocorrer.

Tratamento

Não existe antídoto específico.
Carvão ativado pode ser administrado se for considerado apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0571.0032
Farm. Resp.: Rander Maia
CRF-MG nº 2546
BELFAR LTDA.
Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220
CNPJ: 18.324.343/0001-77 - Indústria Brasileira
SAC: 0800 031 0055

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 11/03/2019.

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/11/2014	Gerado no momento do peticiona-mento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	Suspensão 20mg/mL
11/03/2019	Gerado no momento do peticiona-mento	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12					APRESENTAÇÃO 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 30 ML

Fls 9341
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9342
Proc. Nº 023/2023
Ass

METRONIDAZOL

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Geleia Vaginal
100mg/g

Fls 9343
Proc. Nº 023/2023
Ass

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

metronidazol
Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Geleia vaginal de 100mg/g: Embalagem contendo 1 bisnaga de 50g, acompanhada de 10 aplicadores descartáveis.

USO GINECOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada g da geleia vaginal contém:

metronidazol 100mg

Excipientes: macrogol, fosfato de sódio monobásico, metilparabeno, propilparabeno, carmelose e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **metronidazol** é indicado para o tratamento de tricomoníase.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do metronidazol no tratamento da vaginose bacteriana pode ser comprovada no estudo duplo cego, placebo controlado cruzado de Hillier SL. et al., que mostrou um alto índice de cura (87% - placebo e 91% - cruzado) no tratamento de 53 mulheres portadoras da vaginose [1].

Outro estudo que mostra ser eficaz no tratamento de vaginose bacteriana inespecífica com o metronidazol é o de Bistoletti et al. envolvendo 38 mulheres após 7 dias de uso de metronidazol gel [2].

O tratamento de tricomoníase vaginal foi comprovado eficaz no estudo de Netto C.G. e Miyata C.C., onde 21 pacientes foram tratadas com o metronidazol gel por 10 dias e apresentaram índice de cura de 66.6% após 30 dias do tratamento [3].

Referências bibliográficas

1. Hillier SL, et al. Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1993 Jun;81(6):963-7.

2. Bistoletti P, et al. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis.Gynecol Obstet Invest. 1986;21(3):144-9.

3. Netto CG, et al. Treatment of vaginal trichomoniasis with metronidazole, Flagyl, in gel form. Preliminary results. Hospital (Rio J). 1966 Aug;70(2):447-9.

Fls 9344
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O metronidazol é um anti-infeccioso de uso local do grupo dos nitro-5-imidazóis. O espectro antimicrobiano do metronidazol é o seguinte:

- Espécies habitualmente sensíveis (MIC ≤ 4µg/mL) (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis):

Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, Bacteroides sp, Bacteroides fragilis, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella.

- Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium, Eubacterium.*

- Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*

Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giárdia intestinalis.*

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre entre 8 á 12 horas.

Após administração por via vaginal, a passagem sistêmica é pequena. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, inferior a 20%. A distribuição é rápida e importante nos pulmões, rins, fígado, bile, líquor, pele, saliva e secreções vaginais.

O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno. Seu metabolismo é principalmente hepático: são formados 2 metabólitos óxidos ativos não conjugados (atividade de 5 a 30%).

A excreção é principalmente urinária: o metronidazol e seus metabólitos óxidos, excretados através da urina, representam aproximadamente 35 a 65% da dose absorvida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de **metronidazol** para tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide Carcinogenicidade e Mutagenicidade).

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizado quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura, vertigem e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

Durante a menstruação, o tratamento com **metronidazol** ginecológico não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito, recomenda-se, quando possível, postergar o início do

Fls 9345
Proc. Nº 023/2023
Ass.

tratamento para o dia seguinte ao término do ciclo menstrual. Caso o tratamento não esteja no início, complete-o até o seu término.

As pacientes devem ser aconselhadas a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.

Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo eventos de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e parar de utilizar metronidazol. Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas severas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) com metronidazol (vide Reações adversas). Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ, NET ou PEGA, o tratamento com **metronidazol**.

Ginecológico deve ser imediatamente interrompido.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com **metronidazol**. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Gravidez e lactação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Populações especiais

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosas.

O **metronidazol** Ginecológico deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

O **metronidazol** Ginecológico deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais (vide Reações adversas) e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram

Fls 9346
Proc. Nº 023/2023
Ass

resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Portanto, o uso de **metronidazol** em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias "in vitro". Em estudos conduzidos em células de mamíferos "in vitro", assim como em roedores ou humanos "in vivo", houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos, enquanto outros não.

Portanto, o uso de **metronidazol** em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e no mínimo 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

Fluoruracila: diminuição do "clearance" do 5-fluoruracila, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **metronidazol** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e ao abrigo do calor excessivo.

Prazo de validade: 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 físicas e organolépticas:

O **metronidazol** apresenta-se na forma de gel translúcido, homogêneo, levemente amarelado e isento de grumos.

Fls 9347
Proc. Nº 023/2023
Ass

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

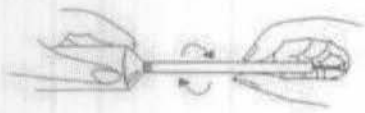
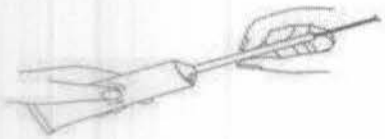
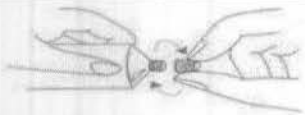
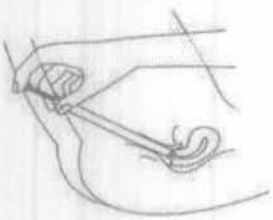
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 5g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de **metronidazol** é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Lavar as mãos antes e após o uso de **metronidazol** e evitar o contato direto das mãos com o local da aplicação.

1. Remover a tampa da bisnaga e rosquear completamente o aplicador ao bico da bisnaga, garantindo o alcance até o final do bocal.	
2. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula. 3. Com o êmbolo puxado e em posição horizontal, apertar vagarosamente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a empurrar a geleia e preencher a cânula do aplicador até a trava. Cuidar para que a geleia não extravase a posição em que o êmbolo travou. Para facilitar a aplicação, exceder apenas um pouco do produto na ponta. **Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para que a geleia não extravase o êmbolo.**	
4. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.	
5. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.	

A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutilizá-lo.

Fls 9348
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 a 20 dias. Cada aplicação (5g de geleia) contém 500mg de metronidazol.

Não há estudos dos efeitos do **metronidazol** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, o uso deve ser somente ginecológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 < 1.000).

Reação muito rara (< 1/10.000).

Distúrbios gastrintestinais:

Desconhecida: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios do sistema imunológico:

Rara: choque anafilático.

Desconhecida: angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; cefaleia, convulsões, tontura.

Desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos:

Muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações.

Desconhecida: humor depressivo.

Distúrbios visuais:

Muito rara: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores.

Desconhecida: neuropatia óptica/neurite.

Distúrbios do ouvido e labirinto:

Desconhecida: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.

Distúrbios cardíacos:

Desconhecida: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

Distúrbios no sangue e no sistema linfático:

Muito rara: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares:

Fls 9349
Proc. Nº 023/2023
Ass

Muito rara: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo:

Muito rara: "rash", erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, prurido, rubor, urticária.

Desconhecida: erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais:

Desconhecida: febre.

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

10. SUPERDOSE

Apesar da correta via de administração desta apresentação do **metronidazol** ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais.

Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve.

Não existe antídoto específico para superdosagem com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0058

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/08/2022.



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data expediente	Numero expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/03/2014	0184997/14-2-	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	0184997/14-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	Versão Inicial	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
14/12/2015	1084278/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2015	1084278/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2016	8. Posologia e modo de usar	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
23/02/2017	0303524/17-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2017	0303524/17-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2017	5. Advertência e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
01/05/2018	0345151/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/05/2018	0345151/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/05/2018	Dizeres Legais	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC

Fls 9350
Proc. Nº 023/2023
Ass

29/11/2018	1128585/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	1128585/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	Alteração do item 8 Bula do Paciente	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
08/07/2021	2655820/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2021	2655820/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2021	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
05/01/2022	0069481/22-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2022	0069481/22-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2022	5. Advertências e precauções	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
21/03/2022	1287026/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2022	1287026/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2022	6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC
28/11/2022	--	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2022	--	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2022	9. Reações Adversas	VPS	100MG/G GELÉIA CT BG AL X 50G + 10 APLIC

Fls 9351
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9352
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

metronidazol

Comprimido 250mg
Comprimido 400mg

Fls 9353
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

TEUTO

metronidazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 250mg
Embalagem contendo 20 comprimidos.

Comprimido 400mg
Embalagem contendo 24 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 250mg contém:
metronidazol.....250mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: amido, povidona, álcool etílico, celulose microcristalina, crospovidona e estearato de magnésio.
Cada comprimido de 400mg contém:
metronidazol.....400mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: amido, povidona, álcool etílico, celulose microcristalina, crospovidona e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado em:
-tricomoníase;
-vaginites por *Gardnerella vaginalis;*
-giardíase;
-amebíase e
-tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteroides, *Fusobacterium sp, Clostridium sp, Eubacterium sp* e cocos anaeróbios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com metronidazol para tricomoníase se mostrou eficaz no estudo de Aubert M. J. e Sesta H.J., onde 263 mulheres que apresentavam tricomoníase, após o tratamento com 2g dose única, 93.8% se apresentaram curadas[1].

Fls 9354
Proc. Nº 023/2023
Ass

Lossick JG em seu estudo confirmou também a eficácia de metronidazol no tratamento da tricomoníase vaginal, envolvendo 237 pacientes tratadas com dose única de metronidazol oral, apresentaram índice de cura de 97%[2].
O estudo randomizado aberto de Bouchet L. et al. também confirma a eficácia de metronidazol via oral por 7 dias, na tricomoníase, apresentou índice de cura de 100% [3].
No estudo de Lossick JG em relação ao tratamento de vaginite/vaginose, descreve que podem ser tratadas com metronidazol 2g via oral por 3-7 dias mostrando alta eficácia[4].

Referências Bibliográficas

1. Aubert JM, et al. Treatment of vaginal trichomoniasis. Single, 2-gram dose of metronidazole as compared with a seven-day course. J Reprod Med. 1982 Dec;27(12):743-5.
2. Lossick JG. Single-dose metronidazole treatment for vaginal trichomoniasis. Obstet Gynecol. 1980 Oct;56(4):508-10.
3. duBouchet L, et al. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of Trichomonas vaginalis vaginitis. Sex Transm Dis. 1998 Mar;25(3):176-9.
4. Lossick JG. Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginitis. Rev Infect Dis. 1990 Jul-Aug;12 Suppl 6:S665-81.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta espectro de atividade antimicrobiana que abrange exclusivamente microrganismos anaeróbios.
-Espécies habitualmente sensíveis (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus,Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, Bacteroides sp, Bacteroides fragilis, Prevotella,Fusobacterium, Veillonella.*
-Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium, Eubacterium.*
-Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium,Actinomyces, Mobiluncus.*
Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.*

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre entre 1 a 2 horas.

Absorção

Após administração oral, o metronidazol é rapidamente absorvido, no mínimo 80% em menos de 1 hora. O pico sérico obtido após administração oral é semelhante ao obtido após administração de doses equivalentes por via intravenosa. A biodisponibilidade oral é de 100% e não é modificada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

Após a administração de uma dose única de 500mg de metronidazol, o nível plasmático médio é de 10µg/mL, uma hora após a administração. A meia-vida plasmática é de 8-10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 20%. O volume de distribuição é alto, em média 40 litros (0,65L/kg).
A distribuição é rápida e as concentrações teciduais são semelhantes à concentração sérica, nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, pele, bile, LCR, saliva, líquido seminal e secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

Biotransformação

O metronidazol é metabolizado no fígado por oxidação em dois metabólitos. O principal metabólito é o alcoólico que possui atividade bactericida sobre microrganismos anaeróbios, de

Fls 9355
Proc. Nº 023/2023
Ass

aproximadamente 30% quando comparado ao metronidazol, e uma meia-vida de eliminação de 11 horas. O metabólito ácido tem uma atividade bactericida de 5%.

Excreção

As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto as concentrações no cólon e fecal são baixas. A excreção do metronidazol e seus metabólitos é principalmente urinária e representa 35 a 65% da dose ingerida.

Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é idêntica, não havendo necessidade de ajuste posológico. Em caso de hemodiálise, o metronidazol é rapidamente eliminado e a meia-vida de eliminação é reduzida a 2 horas e 30 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de metronidazol para tratamento de duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide Carcinogenicidade e Mutagenicidade).

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizado quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura, vertigem e crises convulsivas.

Os pacientes devem ser alertados que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

Os pacientes devem ser aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.

Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e parar de tomar metronidazol.

Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas severas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) com metronidazol (vide "Reações adversas"). Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ, NET ou PEGA, o tratamento com metronidazol deve ser imediatamente interrompido.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com metronidazol. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em

Fls 9356
Proc. Nº 023/2023
Ass

contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Gravidez e lactação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que este medicamento atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Populações especiais

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosos.

O metronidazol deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

O metronidazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais (vide ''Reações adversas'') e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos. Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias in vitro. Em estudos conduzidos em células de mamíferos in vitro, assim como em roedores ou humanos in vivo, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos enquanto outros não. Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Interferência com exames laboratoriais

O metronidazol pode interferir com determinados tipos de exames de sangue (aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], lactato desidrogenase [LDH], triglicerídeos, glicose), o que pode levar a um falso negativo ou a um resultado anormalmente baixo. Essas determinações analíticas baseiam-se na diminuição da absorbância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD). A interferência ocorre devido à semelhança nos picos de absorção de NADH (340nm) e metronidazol (322nm) em pH 7.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e no mínimo 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Fls 9357
Proc. Nº 023/2023
Ass

dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.
terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.
lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.
ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.
fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.
fluoruracila: diminuição do clearance do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.
bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.
medicamentos que prolongam o intervalo QT: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas
Comprimido 250mg: Circular plano com vinco de cor creme claro.
Comprimido 400mg: Circular biconvexo sem vinco de cor creme claro.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente 1 copo de água).
-Infecções parasitárias
Tricomoníase:
-2g, em dose única **ou**
-250mg, 2 vezes ao dia, durante 10 dias **ou**
-400mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.
O esquema a ser utilizado deve ser individualizado.
Esta posologia pode ser aumentada, a critério do médico, e o tratamento repetido, se necessário, depois de 4 a 6 semanas.
Como coadjuvante do tratamento por via oral, poderá ser utilizado o tratamento local.

Fls 9358
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os parceiros sexuais também devem ser tratados com 2g em dose única, a fim de prevenir recidivas e reinfecções recíprocas.
Vaginites e uretrites por *Gardnerella vaginalis*:
-2g, em dose única, no primeiro e terceiro dia de tratamento **ou**
-400 a 500mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.
O parceiro sexual deve ser tratado com 2g, em dose única.
Giardíase:
-250mg, 3 vezes ao dia, por 5 dias.
Amebíase:
-Amebíase intestinal: 500mg, 4 vezes ao dia, durante 5 a 7 dias **ou**
-Amebíase hepática: 500mg, 4 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias.
-Infecções por bactérias anaeróbias
Adultos e crianças maiores de 12 anos
400mg (1 comprimido de metronidazol 400mg três vezes ao dia, durante 7 dias ou à critério médico).
Tomar após as refeições.
Para crianças, metronidazol deve ser usado preferencialmente na forma de suspensão - (benzoilmetronidazol).
Não há estudos dos efeitos de metronidazol administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
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 ≤ 1.000).
Reação muito rara (≤ 1/10.000).
Distúrbios gastrintestinais:
Desconhecida: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar (incluindo gosto metálico), anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).
Distúrbios do sistema imunológico:
Rara: choque anafilático.
Desconhecida: angioedema.
Distúrbios do sistema nervoso:
Muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; cefaleia, convulsões, tontura.
Desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.
Distúrbios psiquiátricos:
Muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações.
Desconhecida: humor depressivo.
Distúrbios visuais:
Muito rara: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual.
Desconhecida: alteração da visualização das cores; neuropatia óptica/neurite.

Fls 9359
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios do ouvido e labirinto:
Desconhecida: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.
Distúrbios cardíacos:
Desconhecida: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.
Distúrbios no sangue e no sistema linfático:
Muito rara: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.
Distúrbios hepatobiliares:
Muito rara: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.
Distúrbios na pele e tecido cutâneo:
Muito rara: "rash", erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, prurido, rubor, urticária.
Desconhecida: erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Distúrbios gerais:
Desconhecida: febre.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais.
Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve.
Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose pesada, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0714
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

PAPEL RECICLÁVEL

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira

SAC 0800 62 18 001
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2018	0267008/18-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	06/04/2018	0267008/18-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	06/04/2018	Versão inicial	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.
16/03/2021	1025650/21-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/03/2021	1025650/21-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/03/2021	9. Reações Adversas	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.
02/06/2021	2133801/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/06/2021	2133801/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/06/2021	5. Advertências e precauções Dizeres Legais (SAC)	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.
07/07/2021	2657236/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	07/07/2021	2657236/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	07/07/2021	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.
05/01/2022	0067315/22-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	05/01/2022	0067315/22-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	05/01/2022	5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.
18/03/2022	1184879/22-2	10452 - GENÉRICO –	18/03/2022	1184879/22-2	10452 - GENÉRICO –	18/03/2022	6. Interações Medicamentosas	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.

Fls 9360
Proc. Nº 023/2023
Ass.

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12		9. Reações Adversas		
28/10/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/10/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/10/2022	9. Reações Adversas	VPS	-250mg com ct bl x 20. -400mg com ct bl x 24.

Fls 9361
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9362
Proc. Nº 023/2023
Ass

TEUTO

metronidazol

Gel vaginal 100mg/g

Fls 9363
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

TEUTO

metronidazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Gel vaginal 100mg/g
Embalagem contendo 1 bisnaga com 50g + 10 aplicadores descartáveis.

USO GINECOLÓGICO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 gramas do gel vaginal contêm:
metronidazol.....500mg
Excipiente q.s.p.....5g
Excipientes: água de osmose reversa, ácido cítrico, carmelose sódica, metilparabeno e propilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de tricomoníase.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de metronidazol gel no tratamento da vaginose bacteriana pode ser comprovada no estudo duplo cego, placebo controlado cruzado de Hillier SL. Et al., que mostrou um alto índice de cura (87% - placebo e 91% - cruzado) no tratamento de 53 mulheres portadoras da vaginose[1].
Outro estudo que mostra ser eficaz o tratamento de vaginose bacteriana inespecífica com metronidazol é o de Bistoletti et al. envolvendo 38 mulheres após 7 dias de uso de metronidazol gel[2].
O tratamento de tricomoníase vaginal foi comprovado eficaz no estudo de Netto C.G. e Miyata C.C., onde 21 pacientes foram tratadas com metronidazol gel por 10 dias e apresentaram índice de cura de 66.6% após 30 dias do tratamento[3].

Referências bibliográficas

1. Hillier SL, et al. Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1993 Jun;81(6):963-7.
2. Bistoletti P, et al. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis. Gynecol Obstet Invest. 1986;21(3):144-9.
3. Netto CG, et al. Treatment of vaginal trichomoniasis with metronidazole, Flagyl, in gel form. Preliminary results. Hospital (Rio J). 1966 Aug;70(2):447-9.

Fls 9364
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: o metronidazol é um anti-infeccioso de uso local do grupo dos nitro-5-imidazóis. O espectro antimicrobiano do metronidazol é o seguinte:

-Espécies habitualmente sensíveis (MIC ≤ 4µg/mL) (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, Bacteroides sp, Bacteroides fragilis, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella.*

-Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium, Eubacterium.*

-Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*

Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giárdia intestinalis.*

Propriedades farmacocinéticas: a absorção máxima ocorre entre 8 a 12 horas.

Após administração por via vaginal, a passagem sistêmica é pequena. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, inferior a 20%. A distribuição é rápida e importante nos pulmões, rins, fígado, bile, líquor, pele, saliva e secreções vaginais.

O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno. Seu metabolismo é principalmente hepático: são formados 2 metabólitos óxidos ativos não conjugados (atividade de 5 a 30%).

A excreção é principalmente urinária: o metronidazol e seus metabólitos óxidos, excretados através da urina, representam aproximadamente 35 a 65% da dose absorvida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de metronidazol para tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide Carcinogenicidade e Mutagenicidade).

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizado quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura, vertigem e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

Durante a menstruação, o tratamento com metronidazol não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito, recomenda-se, quando possível, postergar o início do tratamento para o dia seguinte ao término do ciclo menstrual. Caso o tratamento não esteja no início, complete-o até o seu término.

As pacientes devem ser aconselhadas a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o

Fls 9365
Proc. Nº 023/2023
Ass

metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.
Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.
Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e parar de utilizar metronidazol.
Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas severas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) com metronidazol (vide "Reações adversas"). Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ, NET ou PEGA, o tratamento com metronidazol deve ser imediatamente interrompido.
Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com metronidazol. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Gravidez e lactação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Populações especiais

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosas. O metronidazol deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.
O metronidazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais (vide ''Reações adversas'') e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.
Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias in vitro. Em estudos conduzidos em células de mamíferos in vitro, assim como em roedores ou humanos in vivo, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos, enquanto outros não.

Fls 9366
Proc. Nº 023/2023
Ass

Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Interferência com exames laboratoriais

O metronidazol pode interferir com determinados tipos de exames de sangue (aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], lactato desidrogenase [LDH], triglicerídeos, glicose), o que pode levar a um falso negativo ou a um resultado anormalmente baixo. Essas determinações analíticas baseiam-se na diminuição da absorbância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD). A interferência ocorre devido à semelhança nos picos de absorção de NADH (340nm) e metronidazol (322nm) em pH 7.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e no mínimo 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

fluoruracila: diminuição do clearance do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

medicamentos que prolongam o intervalo QT: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Gel homogêneo de cor branca ou amarelada a bege.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Fls 9367
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

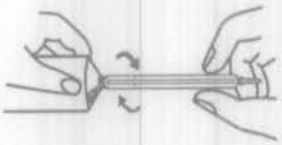
A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 5g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de metronidazol é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Lavar as mãos antes e após o uso de metronidazol e evitar o contato direto das mãos com o local da aplicação.

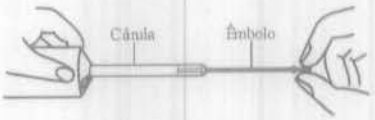
Como aplicar:

1. Colocar a bisnaga com a tampa virada para cima, em seguida, realizar leves batidas sobre uma superfície plana e aguardar alguns segundos para que o produto se deposite na parte inferior da bisnaga e não haja o desperdício ao romper o lacre.

2. Remover a tampa da bisnaga e rosquear completamente o aplicador ao bico da bisnaga, garantindo o alcance até o final do bocal.



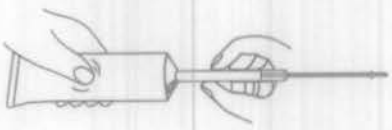
3. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula.



4. Com o êmbolo puxado e em posição horizontal, apertar vagarosamente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a empurrar o gel e preencher a cânula do aplicador até a trava. Cuidar para que o gel não extravase a posição em que o êmbolo travou.

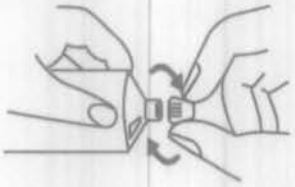
Para facilitar a aplicação, exceder apenas um pouco do produto na ponta.

Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para que o gel não extravase o êmbolo.

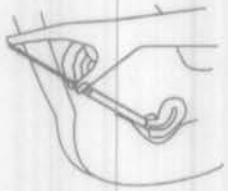


5. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.

Fls 9368
Proc. Nº 023/2023
Ass



6. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.



A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutilizá-lo.
Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 a 20 dias. Cada aplicação (5g de gel) contém 500mg de metronidazol.
Não há estudos dos efeitos de metronidazol administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, o uso deve ser somente ginecológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 ≤ 1.000).
Reação muito rara (≤ 1/10.000).

Distúrbios gastrintestinais:
Desconhecida: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios do sistema imunológico:
Rara: choque anafilático.
Desconhecida: angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso:
Muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; cefaleia, convulsões, tontura.
Desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos:
Muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações.
Desconhecida: humor depressivo.

Distúrbios visuais:
Muito rara: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores.

Fls 9369
Proc. Nº 023/2023
Ass

Desconhecida: neuropatia óptica/neurite.
Distúrbios do ouvido e labirinto:
Desconhecida: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.
Distúrbios cardíacos:
Desconhecida: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.
Distúrbios no sangue e no sistema linfático:
Muito rara: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.
Distúrbios hepatobiliares:
Muito rara: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo:
Muito rara: "rash", erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, prurido, rubor, urticária.
Desconhecida: erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Distúrbios gerais:
Desconhecida: febre.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de metronidazol ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais.
Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve.
Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose pesada, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0714
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

PAPEL RECICLÁVEL

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira

SAC 0800 62 18 001
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fls 9370
Proc. Nº 023/2023
Ass

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/04/2018	0267008/18-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	06/04/2018	0267008/18-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	06/04/2018	Versão inicial	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.
16/03/2021	1025650/21-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/03/2021	1025650/21-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	16/03/2021	9. Reações Adversas	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.
02/06/2021	2133801/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/06/2021	2133801/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	02/06/2021	5. Advertências e precauções Dizeres Legais (SAC)	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.
07/07/2021	2657236/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	07/07/2021	2657236/21-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	07/07/2021	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.
05/01/2022	0067315/22-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	05/01/2022	0067315/22-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	05/01/2022	5. Advertências e precauções	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.

Fls 9371
Proc. Nº 023/2023
Ass

18/03/2022	1184879/22-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/03/2022	1184879/22-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/03/2022	6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.
03/10/2022	4773136/22-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/10/2022	4773136/22-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/10/2022	8. Posologia e modo de usar	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.
28/10/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/10/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/10/2022	9. Reações Adversas	VPS	-100mg/g gel vag ct bg al x 50g.

Fls 9372
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9373
Proc. Nº 023/2023
Ass

SULFATO DE NEOMICINA, BACITRACINA ZÍNCICA

Belfar Ltda.

POMADA
5 mg/g + 250 UI/g

Fls 9374
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA
Medicamento genérico lei nº 9787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Pomada dermatológica.
Embalagem com 01 bisnagas de 10g ou 15g.
Embalagem hospitalar com 50 bisnagas de 10 g ou 15 g.

USO DERMATOLÓGICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada grama da pomada contém:
Sulfato de neomicina.....5 mg*
*equivalente a 3,5mg de neomicina base
Bacitracina zíncica.....3,57 mg*
*equivalente a 250 UI
Excipientes: vaselina sólida (petrolato amarelo), lanolina anidra, parafina sólida, óleo mineral (petrolato líquido), metilparabeno, propilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
No tratamento de infecções bacterianas da pele e de mucosas, causadas por microorganismos sensíveis: piodermites, impetigo, eczemas infectados, otite externa, infecções da mucosa nasal, furúnculos, antraz, ectima, abscessos, acne infectada, intertrigo, úlceras cutâneas e queimaduras infectadas.
Na profilaxia de infecções cutâneo-mucosas decorrentes de ferimentos cortantes (inclusive cirúrgicos), abrasões, queimaduras pouco extensas, dentre outros.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os principais objetivos no tratamento das lesões da pele e de mucosas são a prevenção e/ou tratamento das infecções, assim como uma cicatrização adequada[1]. A utilização de antibioticoterapia tópica apresenta como vantagens a facilidade de aplicação, altas concentrações da substância no local da lesão, menor risco de desenvolvimento de resistência bacteriana e mínima incidência de eventos adversos[2]. Além disto, a terapia antimicrobiana tópica permite um melhor controle da colonização microbiana, reduzindo a formação de crostas, as quais facilitam a manutenção da infecção, prevenindo, assim, o desenvolvimento de infecções mais graves[3].
A associação de bacitracina zíncica com neomicina na SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA atinge, praticamente, todos os critérios de uma antibioticoterapia tópica ideal, uma vez que apresenta atividade bactericida, com amplo espectro de ação (abrangendo as bactérias gram-negativas e gram-positivas encontradas na

Fls 9375
Proc. Nº 023/2023
Ass

pele e mucosas), ausência virtual de absorção tópica, boa tolerabilidade tissular (raramente ocasiona reações de sensibilidade). Além do mais, os antibióticos presentes na SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA raramente são utilizados por outras vias de administração, o que diminui a probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana[4].

Estudo prospectivo, randomizado demonstrou a eficácia do uso de antibióticos tópicos em pacientes com lacerações de pele. Observou-se que nos pacientes que utilizaram bacitracina zíncica tópica, a taxa de infecção foi de apenas 5,5%, e de 4,5% naqueles que utilizaram a uma associação de antimicrobianos, dentre os quais a bacitracina zíncica e a neomicina[5].

Em outro estudo comparativo, avaliou-se a eficácia do uso da associação neomicina / bacitracina zíncica com um composto iodado na preparação pré-cirúrgica da pele (n=540 pacientes). Associação neomicina / bacitracina zíncica reduziu significantemente o número de colônias ($p< 0,005$), uma vez que apenas 2,2% dos pacientes tratados com esta associação apresentaram contagem de colônias no pós-operatório vs. 3,6% dos pacientes tratados com o composto iodado, indicando uma inibição prolongada[6]. Em pacientes com enxertos de pele (n=52), a associação de neomicina (1g/L), bacitracina zíncica (50.000 U/L), nitrato de prata 0,5% e solução de Ringer lactato reduziu o número de infecções levando a uma menor perda dos enxertos ($p< 0,05$), tanto em queimaduras extensas (> 40% da superfície corporal), quanto em queimaduras menores (20-40%)[7].

Referências bibliográficas:

1. Singer AJ, Hollander JE, Quinn JV. Evaluation and management of traumatic lacerations. N Eng J Med 337:1142-8,1997, Singer AJ et al. Patient priorities with traumatic lacerations. Am J Emerg Med 18:683-6, 2000.
2. Cesur S. Topical antibiotics and clinical use. Mikrobiyol Bul 36(3-4):353-61, 2002.
3. Palmieri TL, Greenhalgh DG. Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide. Am J Clin Dermatol 3(8):529-34, 2002; Lammers RL. Principles of wound management. In: Roberts JR, Hedges JR, eds. Clinical Procedures in Emergency Medicine. 3rd ed. St. Louis: W. B. Saunders Co.; 1998:535.
4. Paetzold O-H. Tolerability of a neomycin-bacitracin combination. Terapiewoche 38:830-3, 1988.
5. Dire DJ et al. Prospective evaluation of topical antibiotics for preventing infections in uncomplicated soft-tissueswounds repaired in the emergency department. Acad Emerg Meal 2:4-10, 1995.
6. Saik RP, Walz CA, Rhoads JE. Evaluation of a bacitracin-neomycin surgical skin preparation. Am J Surg 121:557- 60, 1971.
7. Livingston DH et al. A randomized prospective syudy of topical antimicrobial agents on skin grafts after thermal injury.Plastic Reconstrutive Surgery 86(6):1059-64, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A neomicina determina um erro na leitura do código genético da bactéria, interferindo na síntese de suas proteínas. A bacitracina zíncica inibe a biossíntese da parede celular bacteriana. Portanto, quando a neomicina e a bacitracina zíncica são utilizadas de forma associada, alteram a síntese bacteriana através de duplo mecanismo de ação. Observa-se um

9376
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

efeito sinérgico destes dois componentes bactericidas, por exemplo, contra o crescimento de estreptococos, enterococos, pneumococos e algumas cepas de estafilococos.
A neomicina é eficaz contra bactérias gram-positivas, e particularmente contra as gram-negativas. O espectro de ação da bacitracina zíncica compreende principalmente as bactérias gram-positivas e algumas bactérias gram-negativas.

Propriedades Farmacocinéticas
SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA é um produto que contém dois antibióticos de uso local e não deve ser administrado por via sistêmica. As substâncias ativas neomicina e bacitracina zíncica são muito pouco absorvidas após aplicação tópica sobre a pele íntegra ou lesada, e sobre as membranas mucosas. Consequentemente, obtêm-se altas concentrações dos princípios ativos no local de aplicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Não deve ser usado nos casos de hipersensibilidade à neomicina ou a outros antibióticos aminoglicosídeos, na insuficiência renal grave, em lesões preexistentes no aparelho auditivo ou no sistema labiríntico; durante a gravidez ou a amamentação.
Não deve ser utilizado em bebês prematuros e em recém-nascidos, pela função renal pouco desenvolvida, o que leva ao prolongamento da meia-vida do produto e, também, pela potencial ototoxicidade e nefrotoxicidade deste medicamento.
Este medicamento está contraindicado para uso por bebês prematuros, recém-nascidos e lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Pode ocorrer sensibilidade cruzada, caso o paciente utilize outros produtos contendo antibióticos aminoglicosídeos. Quando o produto é aplicado em extensas áreas da pele com lesão, pode ocorrer uma maior absorção sistêmica, com risco de nefrotoxicidade ou ototoxicidade, especialmente nos casos de perda da função renal ou na administração concomitante de medicamentos sistêmicos nefrotóxicos e/ou ototóxicos.
Não deve ser utilizado para uso oftálmico.
A utilização de SULFATO DE NEOMICINA +BACITRACINA ZÍNCICA Pomada requer avaliação médica criteriosa nos casos de pacientes com distúrbios neuromusculares tais como *Myasthenia gravis* e naqueles sob tratamento concomitante com relaxantes musculares. Também necessitam de monitoração, os pacientes que já foram submetidos a tratamento com canamicina e/ou estreptomicina, com consequente perda da função auditiva de alta frequência, o que geralmente é imperceptível pelo paciente.
Gravidez e lactação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Categoria de risco C à gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Pacientes idosos: não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso destes produtos por pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fls 9377
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pelo risco de danos ototóxicos e nefrotóxicos, é importante evitar o uso simultâneo com outras drogas potencialmente prejudiciais aos ouvidos ou aos rins, tais como os antibióticos aminoglicosídeos, as cefalosporinas, a anfotericina B, a ciclosporina, o metoxiflurano ou os diuréticos de alça.
Os antibióticos aminoglicosídeos podem potencializar muito a ação de relaxantes musculares.

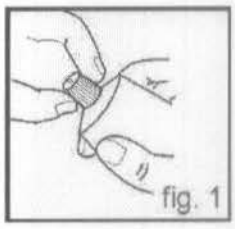
7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

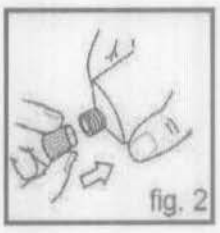
Conservar o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).
SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA é uma pomada homogênea de cor amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:
Aplicar sobre a região afetada uma fina camada do produto, 2 a 5 vezes ao dia com o auxílio de uma gaze. O tratamento deve ser mantido por 2 a 3 dias, após os sintomas terem desaparecido.
Quando aplicado em grandes áreas ou em queimaduras, o tratamento deve ser realizado durante poucos dias (no máximo 8 a 10 dias), pelo risco de absorção sistêmica da neomicina.
Antes de aplicar o produto, lavar a região afetada com água e sabão, e secar cuidadosamente o local. Depois da aplicação, pode-se proteger a região tratada com gaze.

Instruções para abrir a bisnaga:
1 – Para sua segurança, esta bisnaga está bem lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes.
2 – Retire a tampa da bisnaga (fig. 1).
3 – Com a parte pontiaguda superior da tampa, perfure o lacre da bisnaga (fig.2).


fig. 1


fig. 2

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas de SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA são:

Fls 9378
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Podem ocorrer reações alérgicas locais, limitadas ao local de aplicação em cerca de 1,5% dos pacientes.
Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): Pode ocorrer anafilaxia, incluindo choque anafilático.
Como a dose recomendada é baixa, geralmente não se espera nenhum efeito tóxico. Porém, nos casos de intensa superdose, podem ocorrer efeitos ototóxicos que podem resultar na perda completa da audição.
Quando o produto é absorvido sistemicamente, a neomicina pode causar insuficiência renal, danos no aparelho auditivo e no sistema labiríntico. Embora o dano renal (albuminúria, aumento do nitrogênio não protéico e cilindrúria) seja reversível, os danos no aparelho auditivo não o são. Deve-se lembrar que os danos preexistentes no parênquima renal, com consequente redução da filtração glomerular, podem levar ao aumento dos níveis séricos de antibióticos e, assim, a efeitos deletérios no aparelho auditivo. Também podem ocorrer bloqueios neuromusculares, parestesias e dores musculares.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A ocorrência de superdose é pouco provável pela via de administração tópica e pelo fato dos princípios ativos serem virtualmente isentos de absorção sistêmica. Caso uma dose excessiva do medicamento seja utilizada, lavar o local com água e sabão neutro ou com soro fisiológico, e secar com gaze. Nos casos de intensa superdose, podem ocorrer efeitos ototóxicos que podem resultar na perda completa da audição.

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

DIZERES LEGAIS:
MS 1.0571.0163
Farm. Resp.: Rander Maia
CRF-MG nº 2546
BELFAR LTDA.
Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Indústria Brasileira
SAC: 0800 031 0055

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/06/2020.

ALTEFAR

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/02/2021	Gerado no momento do peticionamento	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP/VPS	(5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT BG AL X 15 G (5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT BG AL X 10 G (5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G (5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT 50 BG AL X 10 G

Fls 9379
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9380
Proc. Nº 023/2023
Ass

paracetamol

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

750 mg

Fls 9381
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

paracetamol
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 750 mg. Embalagem contendo 20, 100 ou 200 unidades.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS
USO ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 750 mg contém:
paracetamol ..... 750 mg
excipiente* q.s.p. ..... 1 com rev
*povidona, amidoglicolato de sódio, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para a redução da febre e o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a resfriados comuns, dor de cabeça, dor no corpo, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores leves associadas a artrites e dismenorreia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, a fim de avaliar a atividade antipirética do paracetamol em um comparativo em 30 pacientes do sexo masculino. Os pacientes receberam 4 mg/kg de endotoxinas por via intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000 mg de ambas as drogas. Os picos de temperatura corporal foram de 38,5°C ± 0,2°C no grupo tratado com placebo, 37,6°C ± 0,2°C no grupo do paracetamol ($p = 0,001$ versus placebo), e 38,6°C ± 0,2°C no grupo tratado com o fármaco comparativo ($p = 0,001$ versus paracetamol; $p = 0,570$ versus placebo) 4 horas após a infusão de lipopolissacarídeos. Concluiu-se que o paracetamol apresentou atividade antipirética superior.[1]

Um estudo duplo-cego, randomizado, de dose única, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol 1000 mg em um comparativo com 455 pacientes, de idade igual ou superior a 18 anos, apresentando dor de cabeça por contração muscular. A intensidade e o alívio da dor foram avaliadas 30 minutos, uma hora e a cada hora subsequente durante 4 horas após a administração da medicação. Para ambas as variáveis, intensidade da dor e alívio da dor, o paracetamol foi significativamente superior ao placebo ($p < 0,01$).[2]

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000 mg) em um comparativo em 162 pacientes sofrendo de dor moderada a muito intensa, devido a uma cirurgia dentária. A intensidade e o alívio da dor foram avaliados em 30 minutos, uma hora e a cada hora subsequente durante 6 horas após a administração. O paracetamol foi significativamente melhor que o comparativo na diferença máxima de intensidade da dor ($p < 0,05$), no máximo alívio da dor obtida ($p < 0,03$) e de acordo com uma avaliação global ($p < 0,02$).[3]

Referências bibliográficas

1. Pernerstorfer T., Schmid R, et al. Acetaminophen has greater antipyretic efficacy than aspirin in endotoxemia: A randomized, double-bind, placebo-controlled trial. Cli. Pharmacol. Ther. 1999; 66 (1): 51-7.
2. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension type headache. J. Clin Pharmacol. 1996;36(12):1120-1125.
3. Mehlisch D.R., Frakes L.A. A Controlled Comparative Evaluation of Acetaminophen and Aspirin in the Treatment of Postoperative Pain. Clin. Ther. 1984; 7 (1): 89-97.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol, substância ativa do medicamento, é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos e salicilatos, clinicamente comprovado, que promove analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese por meio de ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura. Seu efeito tem início 15 a 30 minutos após a administração oral e permanece por um período de 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o paracetamol, administrado oralmente, é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 99%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora

Fls 9382
Proc. Nº 023/2023
ASS.

após a ingestão e variam de 14,8 a 17,6 mcg/mL para uma dose única de 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 mg a cada 6 horas, variam de 17,6 a 21,2 mcg/mL. Com base em informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos realizados com 59 crianças, de idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para a concentração plasmática máxima de 12,08 ± 3,92 µg/mL, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35 min) com uma dose de 12,5 mg/kg.

Efeito dos alimentos: a absorção do paracetamol é mais rápida se você estiver em jejum. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição: o paracetamol parece ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso. Seu volume de distribuição aparente é de 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas.

Metabolismo: o paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutationa para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida in vivo parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados microssomais in vitro. Subsequentemente verificou-se que tanto a via CYP1A2 quanto a CYP3A4 apresentam contribuição desprezível in vivo. Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucorônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glucoronídeo, sulfato e glutationa são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do paracetamol é semelhante àquela de adultos sadios, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4 g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos sadios e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.

Eliminação: a meia-vida de eliminação do paracetamol é 1 a 3,5 horas. Ela é aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O paracetamol não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer outro componente de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A dose recomendada de paracetamol não deve ser ultrapassada.

Muito raramente, foram relatadas sérias reações cutâneas, tais como pustulose generalizada exantemática aguda, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica em pacientes que receberam tratamento com paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas sérias e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensitividade.

Uso com álcool: usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de paracetamol, embora relatos desse evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de usuários crônicos graves de álcool e as doses de paracetamol frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de paracetamol. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente. Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do paracetamol em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool. A partir de estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, com quais consumidores assíduos de bebidas alcoólicas, que descontinuaram o consumo no início do estudo e que foram tratados com a dose diária máxima recomendada de paracetamol (4000 mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos. Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de paracetamol na dose de 4000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, ou em insuficiência hepática.

Fls 9383
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gravidez (Categoria B) e Lactação: em casos de uso por mulheres grávidas ou amamentando, a administração deve ser feita por períodos curtos.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação. Os resultados de estudos epidemiológicos indicam que o paracetamol, quando administrado conforme recomendações de prescrição, não afeta adversamente a gestante ou o feto.
Quando administrado à mãe em doses terapêuticas, o paracetamol atravessa a placenta passando para a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão. No feto, o paracetamol é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato. Quando administrado conforme recomendado, o paracetamol não representa risco para a mãe ou feto.
O paracetamol é excretado no leite materno em baixas concentrações (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida). A ingestão materna de paracetamol nas doses analgésicas recomendadas não representa risco para o lactente.

Uso em pacientes com hepatopatias: o paracetamol pode ser empregado em pacientes com doenças hepáticas. Estudos prospectivos de segurança em adultos com hepatopatias demonstraram que doses terapêuticas múltiplas de paracetamol durante vários dias são bem toleradas. A administração repetida de paracetamol na dose de 4 g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4 g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3 g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15 g a 56 g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas. Não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10 mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças sadias. Um outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30 mg/kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol em crianças sadias. Os pesquisadores concluíram que a glucoronidação e outras vias de conjugação, provavelmente, não são alteradas em crianças com cirrose. Um estudo de controle pareado do paracetamol em pacientes com cirrose hepatocelular secundária à hepatite C e/ou abuso de álcool, demonstrou que a biotransformação do paracetamol pelo fígado lesado não é diferente daquela do fígado normal, apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tióis derivados da glutationa é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4 g por dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glucoronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

Uso em pacientes com nefropatias: não há evidências de que pacientes com nefropatias apresentam metabolismo hepático alterado. Embora haja aumento das concentrações plasmáticas de metabólitos excretados pelos rins devido à depuração renal mais baixa, todos esses metabólitos são inativos e não tóxicos. Portanto esses aumentos não são clinicamente relevantes. O intermediário tóxico, a imina N-acetilp-benzo-quinona, formado pela oxidação hepática, não pode sair do fígado, pois ele é imediatamente desintoxicado com glutationa ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com lesão renal moderada a grave sem ajuste de doses. Os dados clínicos também sugerem que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com nefropatias crônicas sem ajuste de doses.

Uso em idosos: até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de paracetamol por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste de dose neste grupo etário.

Não use outro produto que contenha paracetamol.
O paracetamol nas doses terapêuticas não foi associado à irritação gastrointestinal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para muitos pacientes, o uso ocasional de paracetamol geralmente tem pouco ou nenhum efeito em pacientes sob o tratamento crônico com varfarina. Porém, há controvérsias em relação à possibilidade do paracetamol potencializar a ação anticoagulante da varfarina e de outros derivados cumarínicos. Em relação a flucloxacilina, foi relatada acidose metabólica com hiato aniônico elevada por ácido piroglutâmico (5-oxoprolinemia) com o uso concomitante de doses terapêuticas de paracetamol e flucloxacilina. Os pacientes relatados como de maior risco são mulheres idosas com doenças subjacentes, como sepse, anormalidade da função renal e desnutrição. A maioria dos pacientes melhora após interromper um ou ambos os medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Fls 9384
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido na cor branca, oblongo e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral. Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com líquido. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.
Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 comprimido, 3 a 5 vezes ao dia.
A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4000 mg (5 comprimidos de paracetamol 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (1 comprimido de paracetamol 750 mg), em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas.
Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas após o início da comercialização do medicamento, com doses terapêuticas de paracetamol são:
Reação muito rara (< 1/10.000): distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema e erupção fixa medicamentosa. Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminases em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de paracetamol. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de paracetamol.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10 g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são frequentes (menos que 3-4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15 g.
Uma superdose aguda de menos que 150 mg/kg em crianças (< 12 anos de idade) não foi associada a hepatotoxicidade.
Os sinais e sintomas iniciais que se seguem a uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol são: anorexia, náusea, vômito, sudorese intensa, palidez e mal-estar geral. Os sinais clínicos e laboratoriais de toxicidade hepática podem não estar presentes até 48 a 72 horas após a ingestão.
Toxicidade grave ou casos fatais foram extremamente infrequentes após uma superdose aguda de paracetamol em crianças pequenas, possivelmente por causa das diferenças no modo de metabolizar o paracetamol. Se tiver sido ingerida dose acima de 150 – 200 mg/kg ou se foi ingerida uma quantidade desconhecida, assim que possível deve ser obtido o nível plasmático de paracetamol, mas não antes de 4 horas após a ingestão.
Os seguintes eventos clínicos são associados com a superdose de paracetamol, e se forem observados com superdose, são considerados esperados, inclusive eventos fatais devidos a insuficiência hepática fulminante ou suas sequelas:
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: perda de apetite;
- Distúrbios gastrintestinais: vômitos, náusea e desconforto abdominal;
- Distúrbios hepatobiliares: necrose hepática, insuficiência hepática aguda, icterícia, hepatomegalia e sensibilidade anormal à palpação do fígado;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: palidez, hiperidrose e mal-estar geral;
- Exames laboratoriais alterados: bilirrubinemia aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, razão de normalização internacional (RNI ou INR) aumentada, tempo de protrombina prolongado, fosfatasemia aumentada e ácido láctico aumentado.

Os seguintes eventos clínicos são sequelas de insuficiência hepática aguda e podem ser fatais. Se esses eventos ocorrerem durante a insuficiência hepática aguda associada a superdose com paracetamol (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150 mg/kg dentro de 8 horas) eles são considerados esperados:
- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
- Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia, trombocitopenia e anemia hemolítica (em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase);
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica e acidose láctica;
- Distúrbios do sistema nervoso central: coma (com superdose maciça de paracetamol ou superdose de múltiplas drogas), encefalopatia e edema cerebral;
- Distúrbios cardíacos: cardiomiopatia;
- Distúrbios vasculares: hipotensão;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: insuficiência respiratória;

Fls 9385
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Distúrbios gastrintestinais: pancreatite e hemorragia gastrintestinal;
- Distúrbios renais e urinários: lesão renal aguda;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: falência múltipla de órgãos.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS–1. 0583.0889
Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu
CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

Ou

Embalado por: **SERPAC COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA**
São Paulo/SP

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

SAC 0800-747 60 00
www.germedpharma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/02/2022.

bula-prof-382145-GER-010222

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/05/2017	0832125/17-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão inicial.	VP/VPS	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg.
15/05/2018	0385518/18-0	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg
							10. SUPERDOSE	VPS	
05/12/2019	3362144/19-6	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg
							1. Indicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	
23/04/2021	1552206/21-7	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg

Fls 9386
Proc. Nº 023/2023
Ass

-	-	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Comprimido revestido de 750 mg. Embalagem contendo 20, 100 ou 200 unidades.

Fls 9387
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9388
Proc. Nº 023/2023
Ass

paracetamol

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Solução oral

200 mg/mL

Fls 9389
Proc. Nº 023/2023
Ass

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

paracetamol
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÃO

Solução oral de 200 mg/mL. Embalagem contendo frasco com 15 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada mL (14 a 16 gotas) da solução oral contém:
paracetamol ..... 200 mg
veículo* q.s.p. ..... 1 mL
*sacarina sódica, ciclamato de sódio, macrogol, metabissulfito de sódio, essência de tutti-frutti, amarelo de tartrazina, ácido cítrico, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado, em adultos, para a redução da febre e o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a resfriados comuns, dor de cabeça, dor no corpo, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores leves associadas a artrites e dismenorreia.
Em bebês e crianças é indicado para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente, dor de garganta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000 mg) e um comparativo em 162 pacientes sofrendo de dor moderada a muito intensa, devido a uma cirurgia dentária. A intensidade e o alívio da dor foram avaliados em 30 minutos, uma hora e a cada hora subsequente durante 6 horas após a administração dos fármacos. O paracetamol foi significativamente melhor que o comparativo na diferença máxima de intensidade da dor ($p < 0,05$), no máximo alívio da dor obtida ($p < 0,03$) e de acordo com uma avaliação global ($p < 0,02$).[1]
Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, foi avaliada a atividade antipirética do paracetamol e um comparativo. 116 crianças de ambos os sexos, com idade de 4,1 ± 2,6 anos, com febre relacionada a uma doença infecciosa e com temperatura média de 39°C ± 0,5°C, foram tratadas com dose única de 9,8 ± 1,9 mg/kg de paracetamol ou do comparativo. A temperatura retal foi monitorada durante 6 horas. As análises estatísticas dos resultados confirmaram que ambas as drogas foram equivalentes nos seguintes critérios: (1) tempo decorrido entre a administração e a menor temperatura obtida: 3,65 ± 1,47 horas para o paracetamol e 3,61 ± 1,34 horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,48; +0,56); (2) grau de diminuição da temperatura: 1,50°C ± 0,61°C para o paracetamol e 1,65°C ± 0,80°C para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,41; +0,11); (3) taxa da diminuição da temperatura: 0,51°C ± 0,38°C/h para o paracetamol e 0,52 ± 0,32°C/h para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,45; + 0,55); (4) permanência da temperatura abaixo de 38,5°C: 3,84 ± 1,22 horas para o paracetamol e 3,79 ± 1,33 horas para o comparativo (IC 95% na diferença: -0,14; +0,12).[2]

Referências bibliográficas

1. Mehlisch D.R., Frakes L.A. A Controlled Comparative Evaluation of Acetaminophen and Aspirin in the Treatment of Postoperative Pain. Clin. Ther. 1984; 7 (1): 89-97.
2. Vauzelle-Kervroedan F., et al. Equivalent Antipyretic Activity of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. J. Pediatri. 1997; 131 (5): 683 - 687.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O paracetamol é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos e salicilatos, clinicamente comprovado, que promove analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese por meio de ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura. Seu efeito tem início 15 a 30 minutos após a administração oral e permanece por um período de 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o paracetamol, administrado oralmente, é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 99%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 14,8 a 17,6 mcg/mL para uma dose única de 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 mg a cada 6 horas, variam de 17,6 a 18,2

Fls 9390
Proc. Nº 023/2023
Ass

mcg/mL. Com base em informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos realizados com 59 crianças, de idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para a concentração plasmática máxima de 12,08 ± 3,92 ug/mL, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35 min) com uma dose de 12,5 mg/kg.
Efeito dos alimentos: a absorção do paracetamol é mais rápida se você estiver em jejum. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição: o paracetamol parece ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso. Seu volume de distribuição aparente é de 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas.
Metabolismo: o paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e oxidação através da via enzimática do sistema citocromo P450. A via oxidativa forma um intermediário reativo que é detoxificado por conjugação com glutationa para formar cisteína inerte e metabólitos mercaptopúricos. A principal isoenzima do sistema citocromo P450 envolvida in vivo parece ser a CYP2E1, embora a CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas vias menos importantes com base nos dados microssomais in vitro. Subsequentemente verificou-se que tanto a via CYP1A2 quanto a CYP3A4 apresentam contribuição desprezível in vivo. Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucorônico e em menor extensão com sulfato. Os metabólitos derivados do glucoronídeo, sulfato e glutationa são desprovidos de atividade biológica. Em recém-nascidos prematuros e a termo, e, em crianças de baixa idade, predomina o conjugado sulfato. Em adultos com disfunção hepática de diferentes graus de intensidade e etiologia, vários estudos sobre metabolismo demonstraram que a biotransformação do paracetamol é semelhante àquela de adultos sadios, mas um pouco mais lenta. A administração diária consecutiva de doses de 4 g por dia induz glucoronidação (uma via não tóxica) em adultos sadios e com disfunção hepática, resultando essencialmente em depuração total aumentada do paracetamol no decorrer do tempo e acúmulo plasmático limitado.
Eliminação: a meia-vida de eliminação do paracetamol é 1 a 3,5 horas. Ela é aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%) e conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O paracetamol não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer outro componente de sua fórmula.
Atenção: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A dose recomendada de paracetamol não deve ser ultrapassada.
Muito raramente, foram relatadas sérias reações cutâneas, tais como pustulose generalizada exantemática aguda, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica em pacientes que receberam tratamento com paracetamol. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas sérias e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensitividade.

NÃO administrar este medicamento diretamente na boca do paciente.

Uso com álcool: usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de paracetamol, embora relatos desse evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de usuários crônicos graves de álcool e as doses de paracetamol frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de paracetamol. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente. Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do paracetamol em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool. A partir de estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, com quais consumidores assíduos de bebidas alcoólicas, que descontinuaram o consumo no início do estudo e que foram tratados com a dose diária máxima recomendada de paracetamol (4000 mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos. Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de paracetamol na dose de 4000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, ou em insuficiência hepática.

Gravidez e Lactação: em casos de uso por mulheres grávidas ou amamentando, a administração deve ser feita por períodos curtos.

Fls 9391
Proc. Nº 023/2023
ASS

O paracetamol solução oral pertence à Categoria B de Risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, uma vez que os estudos em animais demonstraram ou não risco fetal, porém não há estudos controlados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação. Os resultados de estudos epidemiológicos são compatíveis com os dados de segurança de pós-comercialização da empresa e indicam que o paracetamol, quando administrado conforme recomendações de prescrição, não afeta adversamente a gestante ou o feto. A análise de amostras de urina de recém-nascidos demonstrou a passagem do paracetamol não conjugado através da placenta. Quando administrado à mãe em doses terapêuticas, o paracetamol atravessa a placenta passando para a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão. No feto, o paracetamol é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato.
A ingestão materna de paracetamol nas doses analgésicas recomendadas não representa risco para o lactente. O paracetamol é excretado no leite materno em baixas concentrações (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida). A Academia Americana de Pediatria classifica o paracetamol como compatível com o aleitamento.

Uso em pacientes com hepatopatias: o paracetamol pode ser empregado em pacientes com doenças hepáticas. Estudos prospectivos de segurança em adultos com hepatopatias demonstraram que doses terapêuticas múltiplas de paracetamol durante vários dias são bem toleradas. A administração repetida de paracetamol na dose de 4 g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4 g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3 g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15 g a 56 g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas, não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10 mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças sadias. Outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30 mg/kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol em crianças sadias. Os pesquisadores concluíram que a glucoronidação e outras vias de conjugação, provavelmente, não são alteradas em crianças com cirrose. Um estudo de controle pareado do paracetamol em pacientes com cirrose hepatocelular secundária à hepatite C e/ou abuso de álcool, demonstrou que a biotransformação do paracetamol pelo fígado lesado não é diferente daquela do fígado normal, mas apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tióis derivados da glutationa é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4 g por dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glucoronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

Uso em pacientes com nefropatias: não há evidências de que pacientes com nefropatias apresentam metabolismo hepático alterado. Embora haja aumento das concentrações plasmáticas de metabólitos excretados pelos rins devido à depuração renal mais baixa, todos esses metabólitos são inativos e não tóxicos. Portanto esses aumentos não são clinicamente relevantes. O intermediário tóxico, a imina N-acetil-p-benzo-quinona, formado pela oxidação hepática, não pode sair do fígado, pois ele é imediatamente desintoxicado com glutationa ou se liga às proteínas locais. Dados prospectivos, bem controlados, indicam que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com lesão renal moderada a grave sem ajuste de doses. Os dados clínicos também sugerem que o paracetamol pode ser utilizado em pacientes com nefropatias crônicas sem ajuste de doses.

Uso em idosos: até o momento não são conhecidas restrições específicas ao uso de paracetamol por pacientes idosos. Não existe necessidade de ajuste de dose neste grupo etário.

Não use outro produto que contenha paracetamol.
O paracetamol nas doses terapêuticas não foi associado à irritação gastrointestinal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interferência do paracetamol na metabolização de outros medicamentos e a influência destes medicamentos na ação e na toxicidade do paracetamol, em geral, não é relevante.
Para muitos pacientes, o uso ocasional de paracetamol geralmente tem pouco ou nenhum efeito em pacientes sob o tratamento crônico com varfarina. Porém, há controvérsias em relação à possibilidade do paracetamol potencializar a ação anticoagulante da varfarina e de outros derivados cumarínicos. Em relação a flucloxacilina, foi relatada acidose metabólica com hiato aniônico elevada por ácido piroglutâmico (5-oxoprolinemia) com o uso concomitante de doses terapêuticas de paracetamol e flucloxacilina. Os pacientes relatados como de maior risco são mulheres idosas com doenças subjacentes, como sepse, anormalidade da função renal e desnutrição. A maioria dos pacientes melhora após interromper um ou ambos os medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fls 9392
Proc. Nº 023/2023
Ass

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

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.

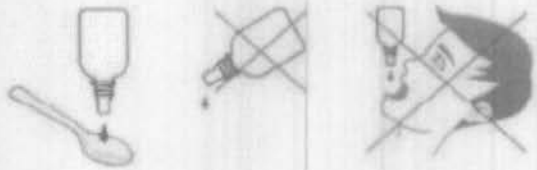
Características físicas e organolépticas:
Solução límpida, na cor amarela com odor e sabor de tutti-frutti, isenta de partículas e material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.
1. Retirar a tampa do frasco.
2. Inclinar o frasco a 90° (posição vertical), conforme a ilustração abaixo.
3. Gotejar a quantidade recomendada e fechar o frasco após o uso.

NÃO administrar este medicamento diretamente na boca do paciente.



Criança abaixo de 12 anos: 1 gota/kg até a dosagem máxima de 35 gotas por dose. Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, você deve consultar seu médico antes de usar.
A dose recomendada de paracetamol varia de 10 a 15 mg/kg/dose, com intervalos de 4 a 6 horas entre cada administração. Não exceda 5 administrações (aproximadamente 50-75 mg/kg), em um período de 24 horas. Para crianças abaixo de 11 kg ou 2 anos, consultar o médico antes do uso.
Adultos e crianças acima de 12 anos: 40 a 70 gotas a cada 4 a 6 horas, sem ultrapassar 70 gotas (1.000 mg) por administração e 280 gotas (4.000 mg) por dia.
Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer algumas reações adversas inesperadas. Caso ocorra uma rara reação de sensibilidade, o medicamento deve ser descontinuado.
As reações adversas identificadas após o início da comercialização de paracetamol solução oral, com doses terapêuticas são:
Reação muito rara (< 1/10.000): distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema e erupção fixa medicamentosa. Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminases em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de paracetamol. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de paracetamol.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O paracetamol em superdose maciça pode causar hepatotoxicidade em alguns pacientes; portanto, o pronto atendimento médico é crítico mesmo se não houver sintomas ou sinais aparentes.
Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10 g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são frequentes (menos que 3 - 4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15 g.
Uma superdose aguda de menos que 150 mg/kg em crianças (< 12 anos de idade) não foi associada a hepatotoxicidade.
Os sinais e sintomas iniciais que se seguem a uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol são: perda de apetite, náusea, vômito, sudorese intensa, palidez e mal-estar geral. Os sinais clínicos e laboratoriais de toxicidade hepática podem não estar presentes até 48 a 72 horas após a ingestão da dose maciça. Em adultos e adolescentes, qualquer indivíduo que apresente relato de quantidade desconhecida de paracetamol ingerido ou que apresente histórico não confiável ou questionável sobre o tempo de ingestão, deve ser submetido a determinação plasmática de paracetamol e deve ser tratado com acetilcisteína. Para informação completa para prescrição, consultar a bula da acetilcisteína. São recomendados os procedimentos adicionais descritos a seguir. Iniciar imediatamente a descontaminação do estômago.

Fls 9393
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tão logo possível, mas não antes que 4 horas após a ingestão, deve-se providenciar a determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol.
Se qualquer um dos níveis plasmáticos estiver acima da linha de tratamento mais baixa do nomograma de superdose do paracetamol, o tratamento com acetilcisteína deve ser continuado até completar o curso de tratamento. Os testes de função hepática devem ser realizados inicialmente e repetidos a cada 24 horas.
Toxicidade grave ou casos fatais foram extremamente infrequentes após uma superdose aguda de paracetamol em crianças pequenas, possivelmente por causa das diferenças no modo de metabolizar o paracetamol. Em crianças, a quantidade máxima potencial ingerida pode ser estimada facilmente. Se tiver sido ingerida dose acima de 150 - 200 mg/kg ou se foi ingerida uma quantidade desconhecida, assim que possível deve ser obtido o nível plasmático de paracetamol, mas não antes de 4 horas após a ingestão. A administração de carvão ativado deve ser considerada. Se o nível sérico do paracetamol não puder ser obtido dentro de 8 horas após a ingestão, a introdução do tratamento com acetilcisteína não é necessária até que se obtenha o resultado. Entretanto, se a estimativa do tempo após a ingestão se aproximar de 8 horas, o tratamento com acetilcisteína deve ser iniciado imediatamente. Se não puder ser obtida a determinação plasmática e a ingestão de paracetamol estimada exceder 150 mg/kg, a administração da acetilcisteína deve ser iniciada e mantida até completar o curso do tratamento.
Os seguintes eventos clínicos são associados com a superdose de paracetamol, e se forem observados com superdose, são considerados esperados, inclusive eventos fatais devidos a insuficiência hepática fulminante ou suas sequelas:
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: perda de apetite;
- Distúrbios gastrintestinais: vômitos, náusea e desconforto abdominal;
- Distúrbios hepatobiliares: necrose hepática, insuficiência hepática aguda, icterícia, hepatomegalia e sensibilidade anormal à palpação do fígado;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: palidez, hiperidrose e mal-estar geral;
- Exames laboratoriais alterados: bilirrubinemia aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, coeficiente internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, fosfatasemia aumentada e lactato sanguíneo aumentado.

Os seguintes eventos clínicos são sequelas de insuficiência hepática aguda e podem ser fatais. Se esses eventos ocorrerem durante a insuficiência hepática aguda associada a superdose com paracetamol (adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos: > 7,5 g no intervalo de 8 horas; crianças com menos de 12 anos de idade: > 150 mg/kg dentro de 8 horas) eles são considerados esperados:
- Infecções e infestações: septicemia, infecção fúngica e infecção bacteriana;
- Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada, coagulopatia, trombocitopenia e anemia hemolítica (em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase);
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica e acidose láctica;
- Distúrbios do sistema nervoso central: coma (com superdose maciça de paracetamol ou superdose de múltiplas drogas), encefalopatia e edema cerebral;
- Distúrbios cardíacos: cardiomiopatia;
- Distúrbios vasculares: hipotensão;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: insuficiência respiratória;
- Distúrbios gastrintestinais: pancreatite e hemorragia gastrintestinal;
- Distúrbios renais e urinários: lesão renal aguda;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: falência múltipla de órgãos.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS–1. 0583.0889
Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu
CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Fls 9394
Proc. Nº 023/2023
Ass

SAC 0800-747 60 00
www.germedpharma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/02/2022.

bula-prof-382145-GER-010222

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/05/2017	0832125/17-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão inicial.	VP/VPS	Frasco com 15 mL, contendo 200 mg/mL de paracetamol.
15/05/2018	0385518/18-0	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Frasco com 15 mL, contendo 200 mg/mL de paracetamol.
							10. Superdose	VPS	
05/12/2019	3362144/19-6	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg
							1. Indicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	
23/04/2021	1552206/21-7	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg
06/05/2021	1746167217	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos de 750 mg
							5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VPS	
02/02/2022	0420675/22-1	(10452) – GENÉRICO Notificação de	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento?	VP	Embalagens contendo 20, 100 e 200 comprimidos revestidos

Fls 9395
Proc Nº 023/2023
Ass

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	de 750 mg
-	-	(10452) – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução oral de 200 mg/mL. Embalagem contendo frasco com 15 mL.

Fls 9396
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9397
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

NISTATINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Creme

25.000U.I./g

Fls 9398
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

nistatina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, 1999.

APRESENTAÇÃO
Creme.
Embalagem contendo 1 bisnaga com 60g + 14 aplicadores.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada 4g de creme contém:
nistatina.....100.000U.I.
excipientes q.s.p. 4g
(cloreto de benzalcônio, metilparabeno, propilparabeno, cera emulsificante não iônica, borato de sódio, metabissulfito de sódio, edetato dissódico e água).

Fls 9399
Proc. Nº 023/2023
Ass

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

A nistatina creme é indicada para o tratamento de candidíase vaginal (monilíase).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A nistatina tem ação fungistática e fungicida *in vitro* contra uma grande variedade de leveduras e fungos leveduriformes[1], incluindo *Candida albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. guilliermondi, C. pseudotropicalis, C. krusei, Torulopsis glabrata, Tricophyton rubrum, T. mentagrophytes.*[2,3,4,5,6,7,8]

Em subculturas de repetição com níveis crescentes de nistatina, a *Candida albicans* não desenvolve resistência à nistatina. Geralmente não se desenvolve resistência à nistatina durante o tratamento.

Masterton 1975[9] comparou clotrimazol à nistatina no tratamento da candidíase vaginal. Duzentas e duas mulheres foram incluídas no estudo, 102 receberam clotrimazol e 100 receberam nistatina. Na revisão de quatro semanas, 74% das mulheres tratadas com nistatina apresentavam cura micológica ($p<0,01$ em relação ao basal). Os dois medicamentos levaram à melhora estatisticamente significativa dos sinais e sintomas de vaginite e vulvite.

Wet 1999[10] foi um ensaio clínico randomizado e controlado que comparou mupirocina 2% com nistatina 100.000U.I./g no tratamento de candidíase perianal em crianças de um mês a quatro anos de idade (média: 12 meses). Adicionalmente comparou-se a sensibilidade de amostras de *Candida albicans* a seis antifúngicos comuns na prática clínica (nistatina, cetoconazol, anfotericina B, econazol, miconazol e 5-fluorocitosina). Incluíram-se 20 pacientes com dermatite de fralda secundariamente infectada por *C. albicans*. *C. albicans* foi erradicada em até cinco dias (média 2,8) nos dez pacientes que utilizaram nistatina e entre dois e seis dias (média 2,6). Todas as amostras isoladas demonstraram sensibilidade *in vitro* à nistatina.

REFERÊNCIAS

1. Sheppard D, Lampiris HW. Chapter 48, Antifungal Agents. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, eds. Basic & Clinical Pharmacology. 11th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2009:835. http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=4511165&searchStr=nystatin#4511165. Accessed: 10September2011.

2. Consolaro MEL, Albertoni TA, Svidzinski AE, Peralta RM, Svidzinski TIE. Vulvovaginal candidiasis is associated with the production of germ tubes by Candida albicans. Mycopathologia. 2005 Jun; 159(4):501-507.

3. Ferrazza MHSH, Maluf MLF, Consolaro MEL, Shinobu CS, Svidzinski TIE, Batista MR. Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2005 ;2758-63.

4. Pádua RAF, Guilhermetti E, Svidzinski TIE. In vitro activity of antifungal agents on yeasts isolated from vaginal secretion. Acta scientiarum. Health sciences. 2003 ;(1):51-54.

5. Andreu CMF, Medina YE, González TE, Llanes DM. Sensibilidad in vitro a la nistatina de aislamientos vaginales de Candida spp. Rev. Cuba. Med. Trop. 2001 ;53(3):194-198.

6. Calvo A, Contreras L, Cardenas M, Marquez N, Andrade O, Peña M, et al. Sensibilidad in vitro de leveduras a diferentes drogas antifungicas - estudio prospectivo. Archivos del Hospital Vargas. 1996;3837-39.

7. Ribeiro EL, Maia DLM, Silva MRR. Suscetibilidade "in vitro" a drogas antifúngicas de leveduras do gênero Candida de mulheres portadoras de candidíase vaginal. Rev. patol. trop. 1994 ;23215-220.

Fls 9400
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. Toala P, Steven AS, Daly AK, Finland M. Candida at Boston City Hospital: Clinical And epidemiological characteristics and susceptibility to eight antimicrobial agents. Arch Intern Med. 1970; 126983-989.

9. Masterton G, Henderson J, Napier I, Moffet M. Six-day clotrimazole therapy in vaginal candidosis. Curr. med. res. opin. 1975 ;383-88.

10. Wet PM de, Rode H, Dyk AV, Millar AJW. Pharmacology and therapeutics: Perianal candidosis – a comparative study with mupirocin and nystatin. Int. j. dermatol. 1999 ; 38: 618- 622.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

A nistatina é um antibiótico antifúngico poliênico, obtido a partir do *Streptomyces noursei*.

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo de ação da nistatina consiste na ligação aos esteroides existentes na membrana celular dos fungos susceptíveis, com resultante alteração na permeabilidade da membrana celular e consequente extravasamento do conteúdo citoplasmático. A nistatina não atua contra bactérias, protozoários ou vírus.

Propriedades farmacocinéticas

A nistatina não é absorvida através da pele e das mucosas íntegras.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A nistatina creme é contraindicada para pacientes com história de hipersensibilidade à nistatina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A nistatina creme não deve ser usada para tratamento sistêmico, oral ou tópico, nem contra infecções oftálmicas.

O contato de nistatina creme com diafragmas e preservativos a base de látex, usados para contracepção, deve ser evitado, uma vez que a borracha pode ser danificada.

Caso ocorra irritação ou hipersensibilidade à nistatina, o tratamento deve ser suspenso.

Recomenda-se a utilização de esfregaço com KOH, culturas ou outros meios para confirmar o diagnóstico de candidíase vaginal e para descartar infecções causadas por outros patógenos.

No caso de ausência de resposta ao tratamento, os testes acima devem ser repetidos.

.

Não poderá ser aplicado em grandes áreas do corpo, quando existirem lesões de qualquer tipo, feridas ou queimaduras.

Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde.

Uso geriátrico

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Teratogenicidade, Mutagenicidade e Reprodução

Não se realizaram estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da nistatina, nem estudos para determinar seus efeitos mutagênicos ou seus efeitos na fertilidade em animais machos e fêmeas.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

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

Fls 9401
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não se realizaram estudos de reprodução animal com nistatina. Não é conhecido se seus preparados podem causar dano fetal quando utilizados por mulheres grávidas ou se podem afetar a capacidade reprodutiva.

A nistatina creme só deve ser prescrita pelo médico, que estabelecerá se os benefícios para a mãe justificam o risco potencial para o feto.

Durante a gestação deve-se ter precaução no sentido de evitar pressão excessiva do aplicador contra o colo uterino.

Lactantes
Não é conhecido se a nistatina é excretada no leite humano. Deve-se ter cautela na prescrição de nistatina a lactantes.

Precauções higiênicas
A fim de afastar a possibilidade de reinfecção, as pacientes devem ser orientadas a realizar rigorosa higiene pessoal. As mãos devem ser cuidadosamente lavadas antes e após a aplicação do medicamento.
Além das medidas higiênicas habituais, as seguintes precauções são de grande importância para prevenir reinfecção:
1) Após cada micção, a vulva deve ser enxuta sem friccionar o papel higiênico.
2) A fim de evitar uma possível propagação de germes do reto ao trato genital após defecação, cuidar para que o material possivelmente infectado não entre em contato com a genitália.
3) Tolhas e lençóis, assim como a roupa íntima, devem ser mudados diariamente e lavados com detergente.
4) Enquanto persistir a infecção, existe a possibilidade de propagação a outras pessoas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A interação com outros medicamentos é desconhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses.
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.
A nistatina creme, apresenta-se como creme homogêneo, de cor amarela e isento de grumos.
Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A nistatina creme não deve ser usada para tratamento oral, tópico ou de infecções oftálmicas.
Antes de usar, a paciente deve ver o item 5. "Advertências e precauções"- Precauções higiênicas.
Modo de usar:
1. Após remoção da tampa do tubo, perfurar completamente o lacre do tubo utilizando a parte pontiaguda da tampa.
2. Adaptar o aplicador ao bico do tubo.
3. Puxar o êmbolo do aplicador até o final do curso e em seguida apertar delicadamente a base do tubo de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador, preenchendo-o totalmente.
4. Desencaixar o aplicador e tampar o tubo imediatamente.
5. Para aplicar o produto, a paciente deve deitar-se de costas e introduzir o aplicador na vagina suavemente, sem causar desconforto. Em seguida, empurrar o êmbolo com o dedo indicador até o final de seu curso, depositando assim todo o creme na vagina.
6. A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutiliza-lo.
Durante a gestação deve-se ter precaução no sentido de evitar pressão excessiva do aplicador contra o colo uterino.

Posologia
Geralmente uma aplicação diária (um aplicador cheio) por via intravaginal durante 14 dias consecutivos é suficiente. Em casos mais graves poderá haver necessidade de quantidades maiores (dois aplicadores

Fls 9402
Proc. Nº 023/2023
Ass.

cheios), dependendo da duração do tratamento e da resposta clínica e laboratorial. As aplicações não deverão ser interrompidas durante o período menstrual. Nas infecções recidivantes, nos casos de suspeita de foco de candidíase nas porções terminais do aparelho digestivo, recomenda-se o uso associado de nistatina de uso oral, para evitar recidivas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geralmente, a nistatina é bem tolerada mesmo em terapia prolongada. Há relatos de casos de irritação e sensibilidade (incluindo sensação de queimação e prurido).

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

10. SUPERDOSE

Não há informações conhecidas a respeito de superdosagem.

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

Fls 9403
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0547
Farm. Responsável: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO: 6.248.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC
0800 97 99 900

neo química

Registrado por:
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 1-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por:
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

neo química

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2018	0408257/18-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2018	0408257/18-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2018	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Creme
02/08/2021		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/08/2021		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/08/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	VP	Creme
							1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO	VPS	

Fls 9404
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9405
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

Fls 9406
Proc. Nº 023/2023
Ass

COMPLEXO B MEDQUÍMICA®
polivitamínico

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

comprimido revestido

5 mg / 2 mg / 2 mg / 20 mg / 2,76 mg

Fls 9407
Proc. Nº 023/2023
Ass

COMPLEXO B MEDQUÍMICA®

polivitamínico

comprimido revestido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
cloridrato de tiamina (Vitamina B1); riboflavina (Vitamina B2); cloridrato de piridoxina (Vitamina B6); nicotinamida (Vitamina B3); e ácido pantotênico (Vitamina B5).

Forma Farmacêutica e Apresentações:
Comprimido revestido em frasco contendo 50 comprimidos revestidos;
Comprimido revestido em frasco contendo 100 comprimidos revestidos.

VIA ORAL
USO ADULTO

Composição:
Cada comprimido revestido contém:

Nutriente	Concentração por comprimido revestido	% IDR (*) (2 comprimidos revestidos)
cloridrato de tiamina (Vitamina B1)	5 mg	743,33%
riboflavina (Vitamina B2)**	2 mg	307,69%
cloridrato de piridoxina (Vitamina B6)	2 mg	253,08%
nicotinamida (Vitamina B3)	20 mg	252,06%
ácido pantotênico (Vitamina B5)***	2,76 mg	110,40%
Excipiente QSP..... 1 comprimido revestido		
(*) Teor percentual do componente na posologia máxima indicada na bula referente a 2 comprimidos revestidos relativo à Ingestão Diária Recomendada. Os cálculos de IDR foram baseados nos seguintes nutrientes, respectivamente: tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina e ácido pantotênico. (**) Sob a forma de fosfato sódico de riboflavina di-hidratada. (***) Sob a forma de pantotenato de cálcio.		
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, dióxido de silício, celulose microcristalina c/ lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, celulose microcristalina, álcool etílico, eudragit L-100 (polimetacrilicocopoliacrilato de etila), eudragit L-30D (polimetacrilicocopoliacrilato de etila), talco, álcool isopropílico, etil éster do ácido cítrico, dióxido de titânio, macrogol, corante marrom, polissorbato 80, simeticona e hidróxido de sódio.		

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1- INDICAÇÕES

Complexo B Medquímica® é indicado para o tratamento de carência múltipla de vitaminas do complexo B e suas manifestações.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram avaliadas a segurança e a eficácia do uso de uma combinação oral das vitaminas B1 e B6 no tratamento da dor e perda de mobilidade decorrentes da osteoartrite. Um período de tratamento aberto, de quatorze dias de duração, foi adotado para pacientes apresentando osteoartrite do joelho ou quadril. Os pacientes foram submetidos a uma série de avaliações clínicas e laboratoriais antes da primeira dose do tratamento, após sete dias de tratamento e ao final do período de administração do medicamento de quatorze dias. A incidência de eventos adversos e o uso de medicamentos concomitantes também foram monitorados em cada visita do estudo. Em cada visita do estudo avaliações de osteoartrite foram realizadas incluindo uma escala visual de dor de 100 mm, e pesquisa de condição global e satisfação com o tratamento realizado por ambos os pacientes e os médicos. Ao final do estudo, uma avaliação adicional foi avaliada para avaliara disposição do paciente de continuar o tratamento de combinação das vitaminas B. A segurança clínica foi avaliada pela comparação das diferenças entre as avaliações clínicas e laboratoriais obtidas no pré-tratamento, no meio do estudo e ao final do estudo bem como a incidência e severidade de quaisquer eventos adversos. Uma comparação entre as avaliações realizadas pelo paciente e pelo médico em cada visita do estudo foi utilizada para avaliar a eficácia do tratamento. Foram tratados com o medicamento do estudo cinquenta e quatro pacientes. Uma alteração clinicamente significativa foi observada entre as avaliações de eficácia pré-tratamento e ao final do estudo, incluindo as de dor, mobilidade e condição global da osteoartrite. As avaliações médicas da condição global dos pacientes e da satisfação

Fls 9408
Proc. Nº 023/2023

com o tratamento também apresentaram uma alteração clinicamente significativa entre o pré-tratamento e a avaliação final do estudo. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada nas avaliações clínicas e laboratoriais dos pacientes durante o estudo. Baseado nos resultados deste estudo clínico, conclui-se que a combinação cloridrato de tiamina e cloridrato de piridoxina é eficaz e segura no tratamento da dor e perda de mobilidade associada com a osteoartrite.

Referência: Mibielli, Marco Antônio; Diamante, Bruno; Cohen, José Carlos; Nunes, Carlos Pereira; de Oliveira, Paulo César; de Oliveira, Júlio Maria; Geller, Mauro. Safety and efficacy of a B-vitamin combination in the treatment of osteoarthritis-related pain. RBM Rev. Bras. Med; 64 (1/2): 36-41, jan-fev 2007.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Tiamina (Vitamina B1): participa das reações da respiração celular e do metabolismo da glicose. A deficiência da vitamina B1 afeta, predominantemente o sistema nervoso periférico, o trato gastrintestinal e o sistema cardiovascular.

Farmacocinética: é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, principalmente no duodeno, exceto nas síndromes de má-absorção; o álcool inibe sua absorção; a absorção oral pode ser aumentada administrando a tiamina em porções divididas junto com o alimento. A absorção máxima por via oral é de 8 a 15mg por dia; sofre biotransformação hepática; eliminada pela urina, quase inteiramente (80 a 96%) como metabólito; o excesso é excretado nas formas íntegras e de metabólito, também pela urina.

Riboflavina (Vitamina B2): participa como coenzima em reações de síntese e na respiração celular. Sua carência pode resultar em lesões características dos lábios, fissuras dos ângulos da boca, dermatite seborreica localizada na face, glossite (língua magenta), certos distúrbios funcionais e orgânicos dos olhos. A hipovitaminose caracteriza-se clinicamente por alterações da pele e da mucosa, como estomatite, glossite, dermatite seborreica, vascularização da córnea e outros sintomas oculares como fotofobia, pruridos, queimação e comprometimento da visão. Geralmente ocorre em associação com outras deficiências do complexo B.

Farmacocinética: na mucosa intestinal é transformada em flavina mononucleotídeo (FMN) que, no fígado é convertido à flavina adenina dinucleotídeo (FAD). FMN e FAD atuam como coenzimas que são necessárias para a respiração tecidual normal. A riboflavina participa também da ativação da piridoxina e conversão do triptofano em ácido nicotínico. Pode estar compreendida na manutenção da integridade dos eritrócitos.

Cloridrato de piridoxina (Vitamina B6): participa como coenzima nas reações químicas que envolvem aminoácidos. Sua carência determina edema do tecido conjuntivo subcutâneo, ataques convulsivos, fraqueza muscular, anemia, além de deposição de ferro em excesso no fígado, baço e medula óssea e sérios transtornos no sistema nervoso.

Farmacocinética: é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, principalmente no jejuno, exceto em síndromes de má-absorção. A piridoxina não se liga às proteínas plasmáticas, pois o fosfato de piridoxal liga-se totalmente às proteínas plasmáticas; armazena-se principalmente no fígado, com quantidades menores no músculo e no cérebro; sofre biotransformação hepática, degradando-se a ácido 4- piridóxico; meia vida de 15 a 20 dias; é eliminada pela urina quase que inteiramente como metabólito, e o excesso é excretado pela urina, grandemente na forma íntegra; removível por hemodiálise.

Nicotinamida (Vitamina B3): corresponde à amida do ácido nicotínico, também chamada niacinamida; apresenta fórmula molecular $C_6H_6ON_2$. A quantidade dietética recomendada para adultos é de 13 a 20mg equivalentes. Ingestão excessiva ocasiona rubor facial e do pescoço, urticária, erupções cutâneas e distúrbios gastrintestinais. É rara a deficiência por dieta inadequada. Em geral, quando ocorre é secundária à má-absorção, em alcoólatras ou dietas especiais em que são abolidas as fontes de vitaminas. O quadro clínico característico é o da pelagra, com lesões eritematosas da pele nos locais onde há exposição da luz solar, atrito ou pressão. Com o tempo surge ceratinização e hiperpigmentação. Também fazem parte do quadro a diarréia e a dor abdominal. Pode haver apatia, cefaleia; se a pelagra evoluir, ocorre deterioração progressiva da função psíquica com alucinações e desorientação. Às vezes ocorre anemia macrocítica, pela deficiência concomitante do ácido fólico. A nicotinamida é componente de duas coenzimas: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Estas coenzimas são necessárias para a respiração tecidual, glicogenólise e metabolismo de lipídeos, aminoácidos, proteínas e purinas.

- Ácido pantotênico (Vitamina B5): participa de reações importantes do metabolismo dos lipídeos, entre os quais, a síntese do colesterol e dos hormônios esteróides. Sua carência determina alterações de personalidade, fadiga, mal estar, dor de cabeça, fraqueza, distúrbio do sono, perturbações gastrintestinais, câimbras musculares e incoordenação motora.

Farmacocinética: É absorvido rapidamente no trato gastrintestinal, exceto em síndromes de má-absorção. Distribui-se nos tecidos orgânicos, principalmente na forma de coenzima A, concentrando-se mais no fígado, glândulas adrenais, coração e rins. Não sofre biotransformação, sendo principalmente excretado (70% pela urina, na forma íntegra; 30% são eliminados pelas fezes).

4- CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com reconhecida hipersensibilidade às vitaminas do complexo B. Não está indicado no tratamento de hipovitaminoses específicas graves. Pacientes parkinsonianos em tratamento com levodopa pura não devem fazer o uso deste medicamento, pois a vitamina B6 interfere com o tratamento específico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

9409
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Como ocorre com todos os medicamentos, seu uso em pacientes renais crônicos deve ser avaliado.
Não administrar a vitamina B6 com a levodopa, a não ser que ela esteja associada a um inibidor da descarboxilase.
Administrar com cuidado em casos de úlcera péptica.
Não está indicado no tratamento de hipovitaminoses específicas grave.
Pacientes idosos: não há restrições específicas para o uso de Complexo B Medquímica® em pacientes idosos.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Categoria C: não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento – Medicamento

Cloridrato de piridoxina: o uso desta vitamina deve ser evitado em pacientes parkinsonianos em tratamento com levodopa pura. A associação de levodopa com benserazida ou carbidopa não sofre interferência desta vitamina.
Riboflavina: antidepressivos tricíclicos, ou fenotiazínicos, podem aumentar suas necessidades; probenecida diminui sua absorção gastrintestinal.
Piridoxina: pode reduzir os níveis séricos de fenitoína e fenobarbital; podem reverter os efeitos antiparkinsonianos da levodopa (o mesmo não ocorre com a associação carbidopa-levedopa), cloranfenicol, etionamida, hidralazina, imunossupressores (como adrenocorticoides), azatioprina, ciclosfosfamida, clorambucil, corticotropina, mercaptopurina), isoniazida ou penicilamina; podem causar anemia ou neurite periférica por sua ação antagônica à piridoxina; anticoncepcionais orais contendo estrogênios; podem aumentar as necessidades de piridoxina.
Nicotinamida: o uso de tetraciclinas, suplementos de ferro, quinolonas, hidantoína, bisfosfonatos podem reduzir o efeito da nicotinamida.

Medicamento – Substância química

A vitamina B2 que está contida no Complexo B Medquímica® também interage com o álcool que impede sua absorção intestinal.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Aspecto Físico

Comprimido circular, biconvexo, revestido, de cor marrom escuro, isento de material estranho.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Após aberto, válido por 02 meses sem exceder a data de validade descrita na embalagem.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar 1 a 2 comprimidos revestidos por via oral ao dia ou de conformidade com a prescrição médica. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido.
Limite máximo diário permitido: 25 comprimidos.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
USO ADULTO

9- REAÇÕES ADVERSAS

Complexo B Medquímica® em geral é bem tolerado, porém podem ocorrer eventualmente reações alérgicas ou ainda outros efeitos indesejáveis não previstos e dependentes da tolerância individual do medicamento. Reações alérgicas idiossincrásicas não são impossíveis de ocorrer quando do uso de vitaminas.
Cloridrato de tiamina (vitamina B1): pode causar reação anafilática (reação alérgica grave). A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessa reação.
Cloridrato de piridoxina (vitamina B6): pode causar neuropatia sensorial ou síndromes neuropáticas (doenças nos nervos) quando tomada em doses de 50mg a 2mg por dia por tempo prolongado, progredindo desde andar vacilante e pés entorpecidos até adormecimento e desajeitamento das mãos, os quais são reversíveis. Esta vitamina também pode inibir a lactação (produção de leite pelas glândulas mamárias) por supressão da lactina.
Nicotinamida (vitamina B3): pode causar prurido (coceira), rubor (vermelhidão) facial, parestesias (formigamento, dormência, entre outros), náuseas e outros sintomas de irritação gastrintestinal. Doses altas podem ativar a úlcera péptica (no estômago ou duodeno), produzir lesão hepática (no fígado) e hiperuricemia (alta concentração de ácido úrico no sangue) ou prejudicar a tolerância à glicose. Anafilaxia (reação alérgica sistêmica).
Riboflavina (vitamina B2): apresenta baixa incidência de efeitos adversos quando compara com aquela associada a outros tratamentos profiláticos (preventivos).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10 - SUPERDOSE

Fls 9410
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ainda não foram descritos sintomas de intoxicação.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS
M.S. nº. 1.0917.0072
Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

Registrado por:
MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial
CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG
CNPJ: 17.875.154/0001-20

Fabricado por:
MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial
CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG
CNPJ: 17.875.154/0003-91
Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087
www.medquimica.com
sac@medquimica.com

Histórico de alteração para a bula

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. Do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/11/2014	1066722/14-9	(10461) Medicamento Específico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
08/12/2014	1098155/14-1	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**I- Informações ao Profissional:** - Dizeres Legais	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
29/09/2015	0867905/15-3	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**I- Identificação do medicamento.** **II- Informações ao Paciente:** 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? **II- Informações ao Profissional:** 3- Características Farmacológicas	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
25/05/2016	1808643/16-8	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**Comprimido:** **II- Informações ao Paciente:** 5- Onde, Como E Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? **II- Informações ao Profissional:**	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML

Fls 9411
Proc. Nº 023/2023

							7- Cuidados De Armazenamento Do Medicamento.		
04/11/2016	2453277/16-1	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**III - Dizeres Legais**	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
07/12/2016	2575445/16-9	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**III - Dizeres Legais** (SOLUÇÃO ORAL)	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
30/11/2018	1133808/18-3	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**III - Dizeres Legais** (SOLUÇÃO ORAL E COMPRIMIDOS)	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
06/04/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**II – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL** 9. Reações Adversas **III - Dizeres Legais** (SOLUÇÃO ORAL E COMPRIMIDOS)	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML



Fls 9413
Proc. Nº 023/2023
Ass

COMPLEXO B MEDQUÍMICA®
polivitamínico

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

solução oral

5 mg / 2 mg / 2 mg / 20 mg / 2,5 mg

Fls 9414
Proc. Nº 023/2023
Ass

COMPLEXO B MEDQUÍMICA®

polivitamínico

solução oral

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
cloridrato de tiamina (Vitamina B1); riboflavina (Vitamina B2); cloridrato de piridoxina (Vitamina B6); nicotinamida (Vitamina B3); e ácido pantotênico (Vitamina B5).

Forma Farmacêutica e Apresentações:
Solução oral em embalagem contendo frasco com 100 mL.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:
Cada colher das de chá (5 mL) contém:

Nutriente	Concentração	% IDR (*)	% IDR (*) Crianças			% IDR (*)	
		Adulto	1-3 anos	4-6 anos	7-10 anos	Gestantes	Lactantes
cloridrato de tiamina (vitamina B1)	5 mg	1483,33%	3560,00%	2966,67%	1977,78%	1271,43%	1186,67%
riboflavina** (vitamina B2)	2 mg	615,38%	1600%	1333,33%	888,89%	571,43%	500,00%
cloridrato de piridoxina (vitamina B6)	2 mg	507,69%	1320,00%	1320,00%	660,00%	347,37%	330,00%
nicotinamida (vitamina B3)	20 mg	503,75%	1343,33%	1007,50%	671,67%	447,78%	474,12%
ácido pantotênico (Vitamina B5)***	2,5 mg	200,00%	500,00%	333,33%	250,00%	166,67%	142,86%
veículo QSP..... 5 mL							

(*) Teor percentual do componente na posologia máxima indicada na bula (4 colheres de chá) relativo à Ingestão Diária Recomendada. Os cálculos de IDR foram baseados nos seguintes nutrientes, respectivamente: tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina e ácido pantotênico.
(**) Sob a forma de fosfato sódico de riboflavina di-hidratada
(***) Sob a forma de dexpantenol.

Excipientes: metilparabeno, ciclamato de sódio, sacarina sódica di-hidratada, propilparabeno, álcool etílico e água purificada.

"Contém 0,5% de álcool"

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1- INDICAÇÕES

Complexo B Medquímica® é indicado para o tratamento de carência múltipla de vitaminas do complexo B e suas manifestações.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram avaliadas a segurança e a eficácia do uso de uma combinação oral das vitaminas B1 e B6 no tratamento da dor e perda de mobilidade decorrentes da osteoartrite. Um período de tratamento aberto, de quatorze dias de duração, foi adotado para pacientes apresentando osteoartrite do joelho ou quadril. Os pacientes foram submetidos a uma série de avaliações clínicas e laboratoriais antes da primeira dose do tratamento, após sete dias de tratamento e ao final do período de administração do medicamento de quatorze dias. A incidência de eventos adversos e o uso de medicamentos concomitantes também foram monitorados em cada visita do estudo. Em cada visita do estudo avaliações de osteoartrite foram realizadas incluindo uma escala visual de dor de 100 mm, e pesquisa de condição global e satisfação com o tratamento realizado por ambos os pacientes e os médicos. Ao final do estudo, uma avaliação adicional foi avaliada para avaliara disposição do paciente de continuar o tratamento de combinação das vitaminas B. A segurança clínica foi avaliada pela comparação das diferenças entre as avaliações clínicas e laboratoriais obtidas no pré-tratamento, no meio do estudo e ao final do estudo bem como a incidência e severidade de quaisquer eventos adversos. Uma comparação entre as avaliações realizadas pelo paciente e pelo médico em cada visita do estudo foi utilizada para avaliar a eficácia

Fls 9415
Proc. Nº 023/2023
Ass

do tratamento. Foram tratados com o medicamento do estudo cinquenta e quatro pacientes. Uma alteração clinicamente significativa foi observada entre as avaliações de eficácia pré-tratamento e ao final do estudo, incluindo as de dor, mobilidade e condição global da osteoartrite. As avaliações médicas da condição global dos pacientes e da satisfação com o tratamento também apresentaram uma alteração clinicamente significativa entre o pré-tratamento e a avaliação final do estudo. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada nas avaliações clínicas e laboratoriais dos pacientes durante o estudo. Baseado nos resultados deste estudo clínico, conclui-se que a combinação cloridrato de tiamina e cloridrato de piridoxina é eficaz e segura no tratamento da dor e perda de mobilidade associada com a osteoartrite.

Referência: Mibielli, Marco Antônio; Diamante, Bruno; Cohen, José Carlos; Nunes, Carlos Pereira; de Oliveira, Paulo César; de Oliveira, Júlio Maria; Geller, Mauro. Safety and efficacy of a B-vitamin combination in the treatment of osteoarthritis-related pain. RBM Rev. Bras. Med; 64 (1/2): 36-41, jan-fev 2007.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Tiamina (Vitamina B1): participa das reações da respiração celular e do metabolismo da glicose. A deficiência da vitamina B1 afeta, predominantemente o sistema nervoso periférico, o trato gastrintestinal e o sistema cardiovascular.

Farmacocinética: é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, principalmente no duodeno, exceto nas síndromes de má-absorção; o álcool inibe sua absorção; a absorção oral pode ser aumentada administrando a tiamina em porções divididas junto com o alimento. A absorção máxima por via oral é de 8 a 15mg por dia; sofre biotransformação hepática; eliminada pela urina, quase inteiramente (80 a 96%) como metabólito; o excesso é excretado nas formas íntegras e de metabólito, também pela urina.

Riboflavina (Vitamina B2): participa como coenzima em reações de síntese e na respiração celular. Sua carência pode resultar em lesões características dos lábios, fissuras dos ângulos da boca, dermatite seborreica localizada na face, glossite (língua magenta), certos distúrbios funcionais e orgânicos dos olhos. A hipovitaminose caracteriza-se clinicamente por alterações da pele e da mucosa, como estomatite, glossite, dermatite seborreica, vascularização da córnea e outros sintomas oculares como fotofobia, pruridos, queimação e comprometimento da visão. Geralmente ocorre em associação com outras deficiências do complexo B.

Farmacocinética: na mucosa intestinal é transformada em flavina mononucleotídeo (FMN) que, no fígado é convertido à flavina adenina dinucleotídeo (FAD). FMN e FAD atuam como coenzimas que são necessárias para a respiração tecidual normal. A riboflavina participa também da ativação da piridoxina e conversão do triptofano em ácido nicotínico. Pode estar compreendida na manutenção da integridade dos eritrócitos.

Cloridrato de piridoxina (Vitamina B6): participa como coenzima nas reações químicas que envolvem aminoácidos. Sua carência determina edema do tecido conjuntivo subcutâneo, ataques convulsivos, fraqueza muscular, anemia, além de deposição de ferro em excesso no fígado, baço e medula óssea e sérios transtornos no sistema nervoso.

Farmacocinética: é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, principalmente no jejuno, exceto em síndromes de má-absorção. A piridoxina não se liga às proteínas plasmáticas, pois o fosfato de piridoxal liga-se totalmente às proteínas plasmáticas; armazena-se principalmente no fígado, com quantidades menores no músculo e no cérebro; sofre biotransformação hepática, degradando-se a ácido 4- piridóxico; meia vida de 15 a 20 dias; é eliminada pela urina quase que inteiramente como metabólito, e o excesso é excretado pela urina, grandemente na forma íntegra; removível por hemodiálise.

Nicotinamida (Vitamina B3): corresponde à amida do ácido nicotínico, também chamada niacinamida; apresenta fórmula molecular $C_6H_6ON_2$. A quantidade dietética recomendada para adultos é de 13 a 20mg equivalentes. Ingestão excessiva ocasiona rubor facial e do pescoço, urticária, erupções cutâneas e distúrbios gastrintestinais. É rara a deficiência por dieta inadequada. Em geral, quando ocorre é secundária à má-absorção, em alcoólatras ou dietas especiais em que são abolidas as fontes de vitaminas. O quadro clínico característico é o da pelagra, com lesões eritematosas da pele nos locais onde há exposição da luz solar, atrito ou pressão. Com o tempo surge ceratinização e hiperpigmentação. Também fazem parte do quadro a diarréia e a dor abdominal. Pode haver apatia, cefaleia; se a pelagra evoluir, ocorre deterioração progressiva da função psíquica com alucinações e desorientação. Às vezes ocorre anemia macrocítica, pela deficiência concomitante do ácido fólico. A nicotinamida é componente de duas coenzimas: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Estas coenzimas são necessárias para a respiração tecidual, glicogenólise e metabolismo de lipídeos, aminoácidos, proteínas e purinas.

- Ácido pantotênico (Vitamina B5): participa de reações importantes do metabolismo dos lipídeos, entre os quais, a síntese do colesterol e dos hormônios esteróides. Sua carência determina alterações de personalidade, fadiga, mal estar, dor de cabeça, fraqueza, distúrbio do sono, perturbações gastrintestinais, câimbras musculares e incoordenação motora.

Farmacocinética: É absorvido rapidamente no trato gastrintestinal, exceto em síndromes de má-absorção. Distribui-se nos tecidos orgânicos, principalmente na forma de coenzima A, concentrando-se mais no fígado, glândulas adrenais, coração e rins. Não sofre biotransformação, sendo principalmente excretado (70% pela urina, na forma íntegra; 30% são eliminados pelas fezes).

4- CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com reconhecida hipersensibilidade às vitaminas do complexo B. Não está indicado no tratamento de hipovitaminoses específicas graves. Pacientes parkinsonianos em tratamento com levodopa pura não devem fazer o uso deste medicamento, pois a vitamina B6 interfere com o

Fls 9416
Proc. Nº 023/2023
Ass

tratamento específico.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como ocorre com todos os medicamentos, seu uso em pacientes renais crônicos deve ser avaliado.
Não administrar a vitamina B6 com a levodopa, a não ser que ela esteja associada a um inibidor da descarboxilase.
Administrar com cuidado em casos de úlcera péptica.
Não está indicado no tratamento de hipovitaminoses específicas grave.
Pacientes idosos: não há restrições específicas para o uso de Complexo B Medquímica® em pacientes idosos.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Categoria C: não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento – Medicamento
Cloridrato de piridoxina: o uso desta vitamina deve ser evitado em pacientes parkinsonianos em tratamento com levodopa pura. A associação de levodopa com benserazida ou carbidopa não sofre interferência desta vitamina.
Riboflavina: antidepressivos tricíclicos, ou fenotiazínicos, podem aumentar suas necessidades; probenecida diminui sua absorção gastrintestinal.
Piridoxina: pode reduzir os níveis séricos de fenitoína e fenobarbital; podem reverter os efeitos antiparkinsonianos da levodopa (o mesmo não ocorre com a associação carbidopa-levedopa), cloranfenicol, etionamida, hidralazina, imunossupressores (como adrenocorticoides), azatioprina, ciclosfosfamida, clorambucil, corticotropina, mercaptopurina), isoniazida ou penicilamina; podem causar anemia ou neurite periférica por sua ação antagônica à piridoxina; anticoncepcionais orais contendo estrogênios; podem aumentar as necessidades de piridoxina.
Nicotinamida: o uso de tetraciclinas, suplementos de ferro, quinolonas, hidantoína, bisfosfonatos podem reduzir o efeito da nicotinamida.
Medicamento – Substância química
A vitamina B2 que está contida no Complexo B Medquímica® também interage com o álcool que impede sua absorção intestinal.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Aspecto Físico
Líquido límpido de coloração amarela, com sabor e odor característicos, isento de material estranho.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar 1 colher de chá (5 mL), 4 vezes ao dia ou em conformidade com a prescrição médica.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

9- REAÇÕES ADVERSAS

Complexo B Medquímica® em geral é bem tolerado, porém podem ocorrer eventualmente reações alérgicas ou ainda outros efeitos indesejáveis não previstos e dependentes da tolerância individual do medicamento. Reações alérgicas idiossincrásicas não são impossíveis de ocorrer quando do uso de vitaminas.
Cloridrato de tiamina (vitamina B1): pode causar reação anafilática (reação alérgica grave). A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessa reação.
Cloridrato de piridoxina (vitamina B6): pode causar neuropatia sensorial ou síndromes neuropáticas (doenças nos nervos) quando tomada em doses de 50mg a 2mg por dia por tempo prolongado, progredindo desde andar vacilante e pés entorpecidos até adormecimento e desajeitamento das mãos, os quais são reversíveis. Esta vitamina também pode inibir a lactação (produção de leite pelas glândulas mamárias) por supressão da lactina.
Nicotinamida (vitamina B3): pode causar prurido (coceira), rubor (vermelhidão) facial, parestesias (formigamento, dormência, entre outros), náuseas e outros sintomas de irritação gastrintestinal. Doses altas podem ativar a úlcera péptica (no estômago ou duodeno), produzir lesão hepática (no fígado) e hiperuricemia (alta concentração de ácido úrico no sangue) ou prejudicar a tolerância à glicose. Anafilaxia (reação alérgica sistêmica).
Riboflavina (vitamina B2): apresenta baixa incidência de efeitos adversos quando compara com aquela associada a outros tratamentos profiláticos (preventivos).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10 - SUPERDOSE

Ainda não foram descritos sintomas de intoxicação.

Fls 9417
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

III- DIZERES LEGAIS
M.S. nº. 1.0917.0072
Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

Registrado por:
MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial
CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG
CNPJ: 17.875.154/0001-20

Fabricado por:
MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial
CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG
CNPJ: 17.875.154/0003-91
Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087
www.medquimica.com
sac@medquimica.com

Histórico de alteração para a bula

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. Do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/11/2014	1066722/14-9	(10461) Medicamento Específico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
08/12/2014	1098155/14-1	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**II- Informações ao Profissional:** - Dizeres Legais	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
29/09/2015	0867905/15-3	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**I- Identificação do medicamento.** **II- Informações ao Paciente:** 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? **II- Informações ao Profissional:** 3- Características Farmacológicas	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
25/05/2016	1808643/16-8	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**Comprimido:** **II- Informações ao Paciente:** 5- Onde, Como E Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? **II- Informações ao Profissional:**	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML

Fls 9418
Proc. Nº 023/2023
Ass

							7- Cuidados De Armazenamento Do Medicamento.		
04/11/2016	2453277/16-1	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**III - Dizeres Legais**	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
07/12/2016	2575445/16-9	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**III - Dizeres Legais** (SOLUÇÃO ORAL)	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
30/11/2018	1133808/18-3	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**III - Dizeres Legais** (SOLUÇÃO ORAL E COMPRIMIDOS)	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
06/04/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição	(10454) Medicamento Específico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**II – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL** 9. Reações Adversas **III - Dizeres Legais** (SOLUÇÃO ORAL E COMPRIMIDOS)	VP/VPS	- COM REV CT FR PLAS AMB X 20 - COM REV CT FR PLAS AMB X 50 - COM REV CT FR PLAS AMB X 100 - SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML



Fls 9420
Proc. Nº 023/2023
Ass
Hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

nitrato de miconazol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Creme dermatológico

20 mg/g

hipolabor

nitrato de miconazol

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

Fls 9421
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME GENÉRICO:
nitrato de miconazol

FORMA FARMACÊUTICA:
Creme dermatológico

APRESENTAÇÕES:
20mg/g - Caixa contendo 50 bisnagas de alumínio de 28 g
20mg/g - Caixa contendo 50 bisnagas de plástico opaco de 28 g
20 mg/g – Cartucho contendo 01 bisnaga de alumínio de 28 g
20 mg/g - Cartucho contendo 01 bisnaga de plástico opaco de 28 g

USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO TÓPICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 1 g de creme contém:
nitrato de miconazol.....20 mg
Excipiente q.s.p .....1 g
(cera emulsificante, petrolato líquido, butilhidroxianisol, ácido benzoico, propilenoglicol, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de *Tinea pedis* (pé de atleta), *Tinea cruris*, *Tinea corporis* e onicomicoses causadas pelo *Trychophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*; candidíase cutânea, *Tinea versicolor* e cromofitose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo duplo-cego utilizando um creme de miconazol 2% em comparação com placebo foi realizado em um grupo de 45 voluntários praticantes de esportes infectados por *Tinea pedis*. Após 4 semanas de tratamento observou-se uma cura micológica de 60% utilizando o miconazol comparados com 24% utilizando placebo ($p < 0,05$)[1].
A eficácia do miconazol administrado topicamente foi avaliada em 50 pacientes portadores de micoses superficiais na pele e nas unhas. O miconazol foi administrado topicamente em solução de 1% ou 2% e as infecções ungueais foram cobertas com bandagem. As lesões foram curadas em todos os 23 pacientes com infecções na pele, em um tempo médio de 3 semanas. As infecções ungueais responderam pela queda da unha infectada em 2 semanas, crescimento de uma nova unha, não infectada, em 13 semanas e completa cura em 32 semanas. As infecções por *Candida* (7 pacientes) responderam ao tratamento tão rapidamente quanto as infecções dermatofíticas[2].

Referências bibliográficas
1. Gentles J.C. *et al*. Efficacy of Miconazole in the Topical Treatment of Tinea Pedis in Sportsmen. British Journal of Dermatology, 1975; 93, 79-84.
2. Botter, A.A. Topical Treatment of Nail and Skin Infections With Miconazole: A New Broad Spectrum Antimycotica. Mykosen, 1971; 14 (4): 187-191.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O miconazol tem atividade antifúngica contra dermatófitos, leveduras e outros fungos. O miconazol inibe a biossíntese do ergosterol no fungo e altera a composição de outros componentes lipídicos da membrana, ocasionando necrose da célula fúngica.
Geralmente, o miconazol age rapidamente no prurido (coceira), sintoma que frequentemente acompanha as infecções por dermatófitos e leveduras. Esta melhora sintomática pode ser observada antes que os primeiros sinais de cicatrização sejam percebidos. O miconazol age no odor desagradável provocado pelas micoses superficiais. O miconazol não produz níveis sanguíneos detectáveis quando aplicado de forma tópica.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao miconazol e aos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado na região dos olhos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Se ocorrer alguma reação sugerindo hipersensibilidade ou irritação, o tratamento deve ser interrompido.
O nitrato de miconazol creme dermatológico é destinado ao uso externo, devendo ser utilizado com cuidado nas regiões periorbitais, evitando seu contato com os olhos.
Medidas de higiene devem ser adotadas para controlar fontes de infecção ou reinfecção.

hipolabor

Fls 9422
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gravidez e amamentação
Não existem relatos de problemas específicos relacionados a mulheres grávidas ou lactantes.

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

Pediatria
Não foram relatados, até o momento, problemas específicos do uso de nitrato de miconazol por crianças.

Idosos
Não há relatos de problemas específicos relacionados à idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas interações do nitrato de miconazol com outras substâncias, quando usados concomitantemente.
O uso do nitrato de miconazol pode causar aumento na atividade anticoagulante em pacientes que fazem uso de anticoagulantes cumarínicos.

Interferência em exames laboratoriais
Como o nitrato de miconazol é muito pouco absorvido, este não interfere em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °C).
Aspectos físicos: bisnaga de alumínio ou bisnaga de plástico opaco contendo 28 g.
Características organolépticas: creme branco amarelado, cremoso com ausência de grumos.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
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.
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 aplicação do produto deve ser feita após lavagem e secagem do local. Aplique a quantidade recomendada diretamente sobre a região atingida. Ao aplicar nitrato de miconazol creme dermatológico, espalhe-o por uma região um pouco maior do que a afetada. Se a área atingida não for às mãos, lave-as cuidadosamente após a aplicação. É recomendável a troca frequente das roupas que ficam em contato com a área infectada, a fim de evitar a reinfecção.
O nitrato de miconazol creme dermatológico não mancha a pele e nem a roupa.

Em dermatofitoses e em infecções por *Candida*, aplicar quantidade suficiente do produto para cobrir a área afetada, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite). O tratamento deve ser ininterrupto e mantido até o completo desaparecimento das lesões, o que ocorre geralmente após 2 a 5 semanas, dependendo da sua extensão. Após o desaparecimento dos sinais e sintomas, o tratamento deve ser mantido por mais uma semana, a fim de evitar recidivas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
O nitrato de miconazol creme dermatológico é geralmente bem tolerado. Existem relatos isolados de irritação ou sensação de queimação associados com a utilização de miconazol.
Como ocorre com todas as substâncias de uso cutâneo, pode ocorrer uma reação alérgica ao miconazol ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

10. SUPERDOSE
O uso excessivo pode ocasionar irritação da pele, que desaparece com a descontinuação do tratamento. Em caso de ingestão acidental pode ser utilizado um método de esvaziamento gástrico, a critério médico.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0178
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: nº 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

hipolabor

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

Fls 9423
Proc. Nº 023/2023
Ass

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2019.

Rev.05

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**
21/01/2015	0057485/15-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização conforme Bula Padrão.	VPS	20mg/g - CX contendo 50 BG ALU de 28g.
28/03/2016	1419454/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g.
20/12/2017	2307446/17-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de nova apresentação.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g. - CT contendo 01 BG PLAS de 28g. - CX contendo 50 BG PLAS de 28g.
09/09/2020	3054853/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão; - Composição.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g. - CT contendo 01 BG PLAS de 28g. - CX contendo 50 BG PLAS de 28g.
05/11/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g. - CT contendo 01 BG PLAS de 28g. - CX contendo 50 BG PLAS de 28g.

Fls 9424
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor

Fls 9425
Proc. Nº 023/2023
Ass

nitrato de miconazol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Creme dermatológico

20 mg/g

hipolabor

nitrato de miconazol

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

Fls 9426
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME GENÉRICO:
nitrato de miconazol

FORMA FARMACÊUTICA:
Creme dermatológico

APRESENTAÇÕES:
20mg/g - Caixa contendo 50 bisnagas de alumínio de 28 g
20mg/g - Caixa contendo 50 bisnagas de plástico opaco de 28 g
20 mg/g – Cartucho contendo 01 bisnaga de alumínio de 28 g
20 mg/g - Cartucho contendo 01 bisnaga de plástico opaco de 28 g

USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO TÓPICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 1 g de creme contém:
nitrato de miconazol ..... 20 mg
Excipiente q.s.p ..... 1 g
(cera emulsificante, petrolato líquido, butilhidroxianisol, ácido benzoico, propilenoglicol, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de *Tinea pedis* (pé de atleta), *Tinea cruris*, *Tinea corporis* e onicomicoses causadas pelo *Trychophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*; candidíase cutânea, *Tinea versicolor* e cromofitose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo duplo-cego utilizando um creme de miconazol 2% em comparação com placebo foi realizado em um grupo de 45 voluntários praticantes de esportes infectados por *Tinea pedis*. Após 4 semanas de tratamento observou-se uma cura micológica de 60% utilizando o miconazol comparados com 24% utilizando placebo ($p < 0,05$)[1].
A eficácia do miconazol administrado topicamente foi avaliada em 50 pacientes portadores de micoses superficiais na pele e nas unhas. O miconazol foi administrado topicamente em solução de 1% ou 2% e as infecções ungueais foram cobertas com bandagem. As lesões foram curadas em todos os 23 pacientes com infecções na pele, em um tempo médio de 3 semanas. As infecções ungueais responderam pela queda da unha infectada em 2 semanas, crescimento de uma nova unha, não infectada, em 13 semanas e completa cura em 32 semanas. As infecções por *Candida* (7 pacientes) responderam ao tratamento tão rapidamente quanto as infecções dermatofíticas[2].

Referências bibliográficas
1. Gentles J.C. *et al*. Efficacy of Miconazole in the Topical Treatment of Tinea Pedis in Sportsmen. British Journal of Dermatology, 1975; 93, 79-84.
2. Botter, A.A. Topical Treatment of Nail and Skin Infections With Miconazole: A New Broad Spectrum Antimycotica. Mykosen, 1971; 14 (4): 187-191.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O miconazol tem atividade antifúngica contra dermatófitos, leveduras e outros fungos. O miconazol inibe a biossíntese do ergosterol no fungo e altera a composição de outros componentes lipídicos da membrana, ocasionando necrose da célula fúngica.
Geralmente, o miconazol age rapidamente no prurido (coceira), sintoma que frequentemente acompanha as infecções por dermatófitos e leveduras. Esta melhora sintomática pode ser observada antes que os primeiros sinais de cicatrização sejam percebidos. O miconazol age no odor desagradável provocado pelas micoses superficiais. O miconazol não produz níveis sanguíneos detectáveis quando aplicado de forma tópica.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao miconazol e aos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado na região dos olhos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Se ocorrer alguma reação sugerindo hipersensibilidade ou irritação, o tratamento deve ser interrompido.
O nitrato de miconazol creme dermatológico é destinado ao uso externo, devendo ser utilizado com cuidado nas regiões periorbitais, evitando seu contato com os olhos.
Medidas de higiene devem ser adotadas para controlar fontes de infecção ou reinfecção.

Fls 9427
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gravidez e amamentação
Não existem relatos de problemas específicos relacionados a mulheres grávidas ou lactantes.

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

Pediatria
Não foram relatados, até o momento, problemas específicos do uso de nitrato de miconazol por crianças.

Idosos
Não há relatos de problemas específicos relacionados à idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas interações do nitrato de miconazol com outras substâncias, quando usados concomitantemente.
O uso do nitrato de miconazol pode causar aumento na atividade anticoagulante em pacientes que fazem uso de anticoagulantes cumarínicos.

Interferência em exames laboratoriais
Como o nitrato de miconazol é muito pouco absorvido, este não interfere em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °C).
Aspectos físicos: bisnaga de alumínio ou bisnaga de plástico opaco contendo 28 g.
Características organolépticas: creme branco amarelado, cremoso com ausência de grumos.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
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.
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 aplicação do produto deve ser feita após lavagem e secagem do local. Aplique a quantidade recomendada diretamente sobre a região atingida. Ao aplicar nitrato de miconazol creme dermatológico, espalhe-o por uma região um pouco maior do que a afetada. Se a área atingida não for às mãos, lave-as cuidadosamente após a aplicação. É recomendável a troca frequente das roupas que ficam em contato com a área infectada, a fim de evitar a reinfecção.
O nitrato de miconazol creme dermatológico não mancha a pele e nem a roupa.

Em dermatofitoses e em infecções por *Candida*, aplicar quantidade suficiente do produto para cobrir a área afetada, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite). O tratamento deve ser ininterrupto e mantido até o completo desaparecimento das lesões, o que ocorre geralmente após 2 a 5 semanas, dependendo da sua extensão. Após o desaparecimento dos sinais e sintomas, o tratamento deve ser mantido por mais uma semana, a fim de evitar recidivas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
O nitrato de miconazol creme dermatológico é geralmente bem tolerado. Existem relatos isolados de irritação ou sensação de queimação associados com a utilização de miconazol.
Como ocorre com todas as substâncias de uso cutâneo, pode ocorrer uma reação alérgica ao miconazol ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

10. SUPERDOSE
O uso excessivo pode ocasionar irritação da pele, que desaparece com a descontinuação do tratamento. Em caso de ingestão acidental pode ser utilizado um método de esvaziamento gástrico, a critério médico.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0178
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: nº 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

hipolabor

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

Fls 9428
Proc. Nº 023/2023
Ass

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2019.

Rev.05

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**
21/01/2015	0057485/15-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização conforme Bula Padrão.	VPS	20mg/g - CX contendo 50 BG ALU de 28g.
28/03/2016	1419454/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g.
20/12/2017	2307446/17-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de nova apresentação.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g. - CT contendo 01 BG PLAS de 28g. - CX contendo 50 BG PLAS de 28g.
09/09/2020	3054853/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão; - Composição.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g. - CT contendo 01 BG PLAS de 28g. - CX contendo 50 BG PLAS de 28g.
05/11/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	20mg/g - CT contendo 01 BG ALU de 28g. - CX contendo 50 BG ALU de 28g. - CT contendo 01 BG PLAS de 28g. - CX contendo 50 BG PLAS de 28g.

Fls 9429
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9430
Proc. Nº 023/2023
Ass

sulfametoxazol + trimetoprima

EMS S/A

Suspensão

200 mg/5 mL + 40 mg/5 mL

Fls 9431
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

sulfametoxazol + trimetoprima
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Agente quimioterápico com duplo mecanismo de ação e propriedades bactericidas.
Antibacteriano para uso sistêmico.

APRESENTAÇÕES

Suspensão de 200 mg/5 mL + 40 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 100 mL ou 1 frasco de 100 mL + copo dosador.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE VIDA

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 5 mL de sulfametoxazol + trimetoprima suspensão contém:
sulfametoxazol.....200 mg
trimetoprima.....40 mg
veículo* q.s.p.....5 mL
*carmelose sódica, celulose microcristalina, polissorbato 80, simeticona, sacarina sódica, propilparabeno, metilparabeno, glicerol, essência de cereja, essência de caramelo, vermelho amaranto, ciclamato de sódio, álcool etílico, ácido cítrico e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O sulfametoxazol + trimetoprima **somente** deve ser usado quando o benefício do tratamento superar qualquer risco possível; considerações devem ser feitas quanto ao agente bacteriano efetivo. Deve-se considerar a orientação oficial sobre o uso adequado de agentes antibacterianos e a prevalência local de resistência.
Como a suscetibilidade da bactéria in vitro varia geograficamente e com o tempo, a situação local deve ser considerada quando se seleciona uma antibioticoterapia.
O sulfametoxazol + trimetoprima só deve ser utilizado para tratar ou prevenir infecções comprovadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por bactérias ou outros microrganismos susceptíveis.
Na ausência de tais dados, a epidemiologia local e os padrões de suscetibilidade podem contribuir para a seleção empírica de antibioticoterapia apropriada.
Este medicamento é indicado para o tratamento das infecções causadas por microrganismos sensíveis à associação trimetoprima + sulfametoxazol, tais como:

- infecções do trato respiratório e otites: exacerbações agudas de quadros crônicos de bronquite, sinusite, tratamento e profilaxia (primária e secundária) da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em adultos e crianças, particularmente em pacientes gravemente imunocomprometidos. Otite média em crianças.
- infecções do trato urinário e renais: cistites agudas e crônicas, pielonefrites, uretrites, prostatites e cancroides;
- infecções genitais em homens e mulheres, inclusive uretrite gonocócica;
- infecções gastrointestinais, incluindo febre tifoide e paratifoide, e tratamento dos portadores, cólera (como medida conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos), diarreia dos viajantes causada pela *Escherichia coli* enterotoxigênica, shigelose (cepas sensíveis de *Shigella flexneri e Shigella sonnei,* quando o tratamento antibacteriano for indicado);
- infecções da pele e tecidos moles: piodermite, furúnculos, abscessos e feridas infectadas;
- outras infecções causadas por uma grande variedade de microrganismos (tratamento possivelmente em combinação com outros antibióticos): osteomielite aguda e crônica, brucelose aguda, nocardiose, blastomicose sul-americana, actinomicetoma.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O sulfametoxazol + trimetoprima mostra-se eficaz no tratamento de inúmeras infecções. Nas infecções respiratórias superiores e inferiores, em crianças e adultos, com eficácia comparável à eritromicina e amoxicilina (Bottone et al., 1982; Davies et al.,1983).

Na otite média aguda sua eficácia é similar à amoxicilina, cefaclor e ceftriaxona (Feldman et al., 1988; Blumer et al., 1984; Shurin et al., 1980; Barnett et al., 1997), e é opção nas infecções causadas por *H. influenzae* resistente à

Fls 9432
Proc. Nº 023/2023
Ass

ampicilina ou em pacientes com hipersensibilidade à penicilina (Shurin et al., 1980). Pode ser usado na profilaxia da otite média recorrente e otite média crônica (Gaskins et al., 1982; Krause et al., 1982).
Na sinusite aguda, pode ser considerado agente de primeira linha (Fagnan, 1998).

No tratamento das pneumonias mostra eficácia similar ao cefadroxil, à penicilina G procaína e cefalexina (Phadtare & Rangnekar, 1988; Castro, 1986; Keeley et al.,1990) e pode ser uma opção em casos leves a moderados; contudo, deve-se sempre considerar a resistência local (Nierdman et al., 1993) sulfametoxazol + trimetoprima também se mostra eficaz na bronquite crônica agudizada (Pines et al., 1969).

O sulfametoxazol + trimetoprima é considerado medicamento de escolha na profilaxia e no tratamento da pneumonia por
P. jirovecii em adultos e em crianças HIV positivo (Anon, 1992; Schneider et al., 1992). Nesses pacientes, seu uso mostra-se também eficaz na profilaxia primária da toxoplasmose cerebral (Carr et al., 1992).

Nas infecções agudas, não complicadas, do trato urinário inferior, sulfametoxazol + trimetoprima tem eficácia similar a ofloxacino e a ciprofloxacino no tratamento com duração de três dias (McCarty et al., 1999), similar a norfloxacino e nitrofurantoína em estudos que avaliaram o tratamento por sete dias (Anon,1987; Spencer et al., 1994) e, similar a ciprofloxacino, no tratamento por dez dias (Henry et al., 1986). Também é efetivo na profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário (Anon, 1987; Stamm et al., 1980). No tratamento da pielonefrite aguda não complicada, sulfametoxazol + trimetoprima tem eficácia similar a cefaclor e a ofloxacino (Trager et al., 1980; Cox et al., 1986) e, quando usado em associação com gentamicina, apresenta menor resistência antimicrobiana significativa, quando comparada à associação ampicilina com gentamicina, além de oferecer menor custo (Johnson et al., 1991).

Nas prostatites agudas e crônicas, mostra-se eficaz devido à sua alta concentração no tecido prostático (Lipsky et al., 1999).

O sulfametoxazol + trimetoprima demonstrou ser tão eficaz quanto à estreptomicina e, provavelmente, superior à tetraciclina no tratamento do cancroide (Fitzpatrick et al., 1981). Na uretrite gonocócica e não gonocócica (por clamídias) é um tratamento alternativo. Verifica-se a eliminação do gonococo em dois dias de tratamento e da clamídia em cinco a dez dias de tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima (Tavares W, 1996).

O sulfametoxazol + trimetoprima é efetivo no tratamento das infecções gastrintestinais por *Salmonella, Shigella* e *E. coli* enteropatogênica (Ansdell et al., 1999; Du Pont et al., 1993; Thisyakorn & Mansuwan, 1992). Na diarreia dos viajantes, estudos mostram eficácia similar ao ciprofloxacino, com o tratamento de cinco dias (Ericson et al., 1987).
Em adultos, sulfametoxazol + trimetoprima, por sete dias, mostrou-se tão eficaz quanto à amoxicilina/ácido clavulânico em infecções de pele e do subcutâneo (Davies et al., 1983).

Referências bibliográficas

1. Andssel VE, Ericsson CD. Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea. Med Clin North Am. 1999; 83:945-973.
2. Anon: Recommendations for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for adults and adolescents infected with HIV. JAMA 1992; 267:2294-2299.
3. Anon: Urinary Tract Infection Study Group: Coordinated multicenter study of norfloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary tract infections. J Infect Dis 1987; 155:170-177.
4. Barnett E, Teele D, Klein J et al.: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. Pediatrics 1997; 99:23-28.
5. Blumer JL, Bertino JS & Husak MP: Comparison of cefaclor and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acute otitis media. Pediatr Infect Dis 1984; 3:25.
6. Bottone E, Baldini G, Macchia P et al.: Evaluation of the clinical efficacy of erythromycin, amoxicillin, and co-trimoxazole in treatment of acute respiratory tract infections in paediatric patients. Curr Med Res Opin 1982; 8:67-74.
7. Carr A, Tindall B, Brew BJ et al.: Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1992; 117:106-111.
8. Castro M: A comparative study of cefadroxil and co-trimoxazole in patients with lower respiratory tract infections. Drugs 1986; 32(suppl 3):50-56.
9. Cox CE, Callery SV & Tack KJ: Clinical experience with ofloxacin in urinary tract infection. Infection 1986; 14(suppl 4):S303-S304.

Fls 9433
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. Davies JG, Rose AJ & Walker GD: A comparison of Augmentin and co-trimoxazole in the treatment of adult infections in general practice. Br J Clin Pract 1983; 126:387-393.
11. Du Pont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med. 1993; 328:1824-1827.
12. Ericsson CD, Johnson PC, Herbert PC et al.: Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveler's diarrhea. Ann Intern Med 1987; 106:216-220.
13. Fagnan LJ. Acute sinusitis: a cost-effective approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician 1998; 58(8):1795-802,805-6.
14. Feldman W, Momy J & Dulberg C: Trimethoprim-sulfamethoxazole v amoxicillin in the treatment of acute otitis media. Can Med Assoc J 1988; 139:961-964.
15. Fitzpatrick JE, Tyler H & Gramstad NG: Treatment of chancroid: comparison of sulfamethoxazole-trimethoprim with recommended therapies. JAMA 1981; 246:1804-1805.
16. Gaskins JD, Holt RJ, Kyong CU, Weart CW, Ward J. Chemoprophylaxis of recurrent otitis media using trimethoprim/sulfamethoxazole. Drug Intell Clin Pharm. 1982; 16:387-390.
17. Henry NK, Schultz HJ, Grubbs NC et al.: Comparison of ciprofloxacin and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. J Antimicrob Chemother 1986; 18(suppl. D):103-106.
18. Johnson JR, Lyons MF II, Pearce W et al.: Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. J Infect Dis 1991; 163:325-330.
19. Keeley DJ, Nkrumah FK & Kapuyanyika C: Randomized trial of sulfamethoxazole + trimethoprim versus procaine penicillin for the outpatient treatment of childhood pneumonia in Zimbabwe. Bull World Health Organ 1990; 68:185-192.
20. Krause PJ, Owens NJ, Nightingale CH et al.: Penetration of amoxicillin, cefaclor, erythromycin/sulfisoxazole, and trimethoprim-sulfamethoxazole into the middle ear fluid of patients with chronic serous otitis media. J Infect Dis 1982; 145:815-821.
21. Lipski BA. Prostatitis and urinary tract tract infection in men: what's new; what's true? Am J Med. 1999; 106:327-334.
22. McCarty JM, Richard G, Huck W et al.: A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/ sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Am J Med 1999; 106:292-299.
23. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 1418-1426.
24. Phadtare JM & Rangnekar RY: Comparative study of the efficacy of co-trimoxazole and cephalexin in respiratory infections. Pharmatherapeutica 1988; 5:183-188.
25. Pines A, Greenfield JS, Raafat H, Rahman M, Siddiqui AM. Preliminary experience with trimethoprim and sulfamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. Postgrad Med J. 1969; 45(suppl.):89-90.
26. Schneider MME, Hoepelman AIM, Schattenkerk JKM et al.: A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327:1836-1841.
27. Shurin PA, Pelton SI, Donner A et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ampicillin in the treatment of acute otitis media. J Pediatr 1980; 96:1081-1087.
28. Spencer RC, Moseley DJ & Greensmith MJ: Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. J Antimicrob Chemother 1994; 33 (suppl.):121-129.
29. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF et al: Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1980; 92:770-775.
30. Tavares W. Derivados do enxofre. In: Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos. São Paulo: Editora Atheneu, 1996: 616-635.
31. Thisyakorn U & Mansuwan P: Comparative efficacy of mecillinam, mecillinam/amoxicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:979-980.
32. Trager GM, White GW, Porembski PE et al.: A comparison of cefaclor and trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of urinary tract infections. Curr Ther Res 1980; 28:419-423.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O sulfametoxazol + trimetoprima contém dois componentes ativos, sulfametoxazol e trimetoprima, agindo sinergicamente pelo bloqueio sequencial de duas enzimas que catalisam estágios sucessivos da biossíntese do ácido folínico no microrganismo. Esse mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida in vitro em concentrações nas quais as substâncias individualmente são apenas bacteriostáticas. Adicionalmente,

Fls 9434
Proc. Nº 023/2023
Ass

sulfametoxazol + trimetoprima é frequentemente eficaz contra organismos que são resistentes a um dos seus componentes. Devido ao seu mecanismo de ação, o risco de resistência bacteriana é minimizado.
O efeito antibacteriano de sulfametoxazol + trimetoprima in vitro atinge um amplo espectro de microrganismos patogênicos gram-positivos e gram-negativos, embora a sensibilidade possa depender da área geográfica em que é utilizado.

Microrganismos geralmente sensíveis (CIM = concentração inibitória mínima < 80 mg/L)*:
* Equivalente ao SMZ.
Cocos: *Branhamella catarrhalis*.
Bacilos gram-negativos: *Haemophilus influenzae* (betalactamase positivo, betalactamase negativo), *Haemophilus parainfluenzae, E. coli, Citrobacter freundii, Citrobacter* spp., *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae,* outras *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens,* outras *Serratia* spp., *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica,* outras *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae.*
Outros diversos bacilos gram-negativos: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas cepacia, Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei.*
Com base em experiência clínica, os seguintes microrganismos devem também ser considerados como sensíveis: *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Pneumocystis jirovecii, Cyclospora cayetanensis*.

Microrganismos parcialmente sensíveis (CIM = 80 – 160 mg/L) *:
* Equivalente ao SMZ.
Cocos: *Staphylococcus aureus* (meticilina sensíveis e meticilina resistentes), *Staphylococcus* spp. (coagulase negativo), *Streptococcus pneumoniae* (penicilina sensíveis, penicilina resistentes),
Bacilos gram-negativos: *Haemophilus ducreyi, Providencia rettgeri,* outras *Providencia* spp., *Salmonella typhi, Salmonella-enteritidis Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente denominado *Xanthomonas maltophilia*).
Outros diversos bastonetes gram-negativos: *Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumanii), Aeromonas hydrophila.*

Microrganismos resistentes (CIM > 160 mg/L) *:
* Equivalente ao SMZ.
Mycoplasma spp., *Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum.*
A prevalência local de resistência a sulfametoxazol + trimetoprima entre as bactérias pertinentes à infecção tratada deve ser conhecida quando sulfametoxazol + trimetoprima é prescrito em bases empíricas.
Para excluir resistência, especialmente em infecções com probabilidade de serem causadas por um patógeno parcialmente sensível, o isolado deve ser testado para sensibilidade.
A sensibilidade a sulfametoxazol + trimetoprima pode ser determinada por métodos padronizados, tais como os testes de disco ou de diluição recomendados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
Os seguintes critérios para suscetibilidade recomendados pelo CLSI são disponibilizados na tabela abaixo:

Tabela 1. Critérios para suscetibilidade recomendados pelo CLSI

-	-	**Teste de disco*, Diâmetro da zona de inibição (mm)**	**Teste de diluição**, CIM (µg/mL)**	
-	-	-	**TMP**	**SMZ**
Enterobacteriaceae	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	42309	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Acinetobacter spp.	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Burkholderia cepacia	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Stenotrophomonas maltophilia	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-

Fls 9435
Proc. Nº 023/2023
Ass

	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Outros não-*Enterobacteriaceae***	Suscetível	-	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	-	-	-
	Resistente	-	≥ 4	≥ 76
Staphylococcus spp.	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Enterococcus spp.	Suscetível	≥ 16	≤ 0.5	≤ 9.5
	Intermediário	11 - 15	1 - 2	19 - 38
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Streptococcus pneumoniae	Suscetível	≥ 19	≤ 0.5	≤ 9.5
	Intermediário	16 - 18	1 - 2	19 - 38
	Resistente	≤ 15	≥ 4	≥ 76
Haemophilus influenzae & *Haemophilus parainfluenzae*	Suscetível	≥ 16	≤ 0.5	≤ 9.5
	Intermediário	11 - 15	1 - 2	19 - 38
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Neisseriameningitidis	Suscetível	≥ 30	≤ 0.12	≤ 2.4
	Intermediário	26 - 29	0.25	4.75
	Resistente	≤ 25	≥ 0.5	≥ 9.5

*Disco: 1,25 µg TMP (trimetoprima) e 23,75 µg SMZ (sulfametoxazol).
**TMP (trimetoprima) e SMZ (sulfametoxazol) em uma proporção de 1 para 19.
***Outros não-*Enterobacteriaceae* incluem *Pseudomonas spp.* e outros bacilos gram-negativos, não fermentadores de
glicose, não fastidiosos, mas excluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia.*

Farmacocinética
As propriedades farmacocinéticas da trimetoprima (TMP) e do sulfametoxazol (SMZ) são muito semelhantes.

Absorção
Após administração oral, a TMP e o SMZ são rapidamente e completamente absorvidos na porção superior do trato gastrintestinal. Após dose única de 160 mg de TMP + 800 mg de SMZ, são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 1,5 – 3 µg/mL para TMP e 40 – 80 µg/mL para SMZ, dentro de uma a quatro horas.
Se a administração for repetida a cada 12 horas, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, atingidas em dois ou três dias, variam entre 1,3 e 2,8µg/mL para o TMP e entre 32 e 63 µg/mL para o SMZ.

Biodisponibilidade
A absorção de TMP e SMZ é completa conforme demonstrado pela biodisponibilidade oral absoluta chegando a 100% para ambas as drogas.

Distribuição
O volume de distribuição é de aproximadamente 1,6 L/kg para TMP e 0,2 L/kg para SMZ, enquanto a ligação às proteínas plasmáticas atinge 37% para TMP e 62% para SMZ.
O TMP em relação ao SMZ penetra melhor em tecido prostático não inflamado, fluido seminal, fluido vaginal, saliva, tecido pulmonar normal inflamado e fluido biliar; a penetração no líquor e humor aquoso é similar para ambos componentes.
Grandes quantidades de TMP e pequenas quantidades de SMZ passam da corrente sanguínea para os líquidos intersticiais e para outros líquidos orgânicos extravasculares. Entretanto, em associação, as concentrações de TMP e SMZ são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a maioria dos microrganismos suscetíveis.
Em seres humanos, TMP e SMZ são detectados nos tecidos fetais (placenta, fígado, pulmão), no sangue do cordão umbilical e líquido amniótico, indicando a transferência placentária dos dois fármacos. Em geral, concentrações fetais de TMP são similares às concentrações maternas, e as de SMZ do feto, menores que as da mãe.
Tanto TMP quando SMZ são excretados pelo leite materno. Concentrações no leite materno são similares à concentração do plasma materno para TMP e mais baixas para SMZ (vide "Advertências e precauções – subitem Gravidez e lactação").

9436
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Metabolismo
Cerca de 30% da dose de TMP é metabolizada. Com base nos resultados de um estudo in vitro com microssomas de fígado humanos, o envolvimento de CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 no metabolismo oxidativo de TMP não pode ser excluído.
Os principais metabólitos de TMP são os derivados óxido 1 e 3 e hidroxi 3' e 4'; alguns metabólitos são microbiologicamente ativos. Cerca de 80% da dose de SMZ é metabolizada no fígado, predominantemente para derivados N4 acetil (≈ 40% da dose) e, em uma menor extensão, por conjugação glicuronídica; seus metabólitos são inativos. SMZ também sofre metabolismo oxidativo. O primeiro passo da via oxidativa conduz à formação do derivado de hidroxilamina, o qual é catalisada pelo CYP2C9.

Eliminação
As meias-vidas dos dois componentes são muito semelhantes (em média de dez horas para TMP e onze horas para SMZ).
Os dois fármacos, assim como seus metabólitos, são eliminados quase exclusivamente por via renal por meio de filtração glomerular e secreção tubular, o que determina concentrações urinárias das substâncias ativas consideravelmente mais altas que as concentrações no sangue. Cerca de dois terços da dose de TMP e um quinto da dose SMZ são excretados inalterados na urina. A depuração plasmática total de TMP é igual a 1,9 mL/min/kg. A depuração plasmática total de SMZ é igual a 0,32 mL/min/kg. Apenas uma pequena parte dos fármacos é eliminada por via fecal.

Farmacocinética em condições clínicas especiais
Idosos
Com base na importância da depuração renal no processo de eliminação de TMP e levando em conta que a depuração de
creatinina diminui fisiologicamente com o aumento da idade, uma diminuição de depuração renal e depuração total do
corpo de TMP com a idade podem ser antecipados. A farmacocinética de SMZ deve ser menos afetada pelo aumento da
idade uma vez que a depuração renal de SMZ corresponde apenas a 20% da depuração total de SMZ.

Insuficiência renal
Em pacientes com comprometimento da função renal (depuração de creatinina de 15 – 30 mL/min), as meias-vidas dos dois componentes podem estar aumentadas, exigindo ajustes dos regimes de doses. Diálise peritoneal ambulatorial contínua ou intermitente não contribuem significativamente para a eliminação de TMP-SMZ.

TMP e SMZ são removidos de forma significativa durante a hemodiálise e hemofiltração. Sugere-se aumentar em 50% a dose de TMP-SMZ depois de cada sessão de hemodiálise. Em crianças com insuficiência renal (depuração de creatinina < 30 mL/min), a depuração da TMP é reduzida e sua meia-vida de eliminação prolongada.
A dose de TMP-SMZ em pacientes pediátricos com insuficiência renal deve ser baseada na função renal.

Insuficiência hepática
A farmacocinética da TMP e SMZ em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não é significativamente diferente daquela observada em indivíduos saudáveis.

Pacientes com fibrose cística
A depuração renal da TMP e a depuração metabólica de SMZ são aumentadas em pacientes com fibrose cística. Consequentemente, a depuração total no plasma é aumentada e a meia-vida de eliminação é reduzida para ambos os fármacos.

Crianças
Os resultados dos diferentes estudos clínicos de farmacocinética na população pediátrica com função renal normal confirmaram que a farmacocinética dos dois componentes do sulfametoxazol + trimetoprima, TMP e SMZ são idade-dependente nessa população. Enquanto a eliminação de SMZ-TMP é reduzida em recém-nascidos, durante os primeiros dois meses de vida, daí em diante, tanto TMP como SMZ mostram uma maior eliminação com uma maior depuração corporal e uma meia-vida de eliminação mais curta. As diferenças são mais proeminentes em lactentes jovens (> 1,7 meses até 24 meses) e diminui com o aumento da idade, em comparação com crianças pequenas (1 ano até 3,6 anos), crianças (7,5 anos e < 10 anos) e adultos (vide "Posologia e modo de usar - Posologias especiais").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fls 9437
Proc. Nº 023/2023
ASS

O sulfametoxazol + trimetoprima está contraindicado nos casos de lesões graves do parênquima hepático e em pacientes com insuficiência renal grave, caracterizada pela depuração de creatinina < 15 mL/min (vide "Posologia e modo de usar").

Da mesma forma, sulfametoxazol + trimetoprima está contraindicado a pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima ou a qualquer um dos componentes da formulação.

O sulfametoxazol + trimetoprima não deve ser utilizado em combinação com dofetilida (vide "Interações medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para uso por prematuros e recém-nascidos durante as primeiras seis semanas de vida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima deve ser a menor possível, especialmente em pacientes idosos.

Reações adversas graves

Embora raro, já foi descrito caso fatal relacionado com reações graves, tais como: discrasias sanguíneas, eritema exsudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e necrose hepática fulminante.

Hipersensibilidade e reações alérgicas

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente ao primeiro sinal de aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outra reação adversa grave.
O sulfametoxazol + trimetoprima deve ser administrado com cautela a pacientes com história de alergia grave e asma brônquica.
Infiltrações pulmonares relatadas no contexto de alveolite eosinofílica ou alérgica podem se manifestar através de sintomas como tosse ou falta de ar. Caso esses sintomas apareçam ou se agravem inesperadamente, o paciente deve ser reavaliado e a descontinuação da terapia com sulfametoxazol + trimetoprima deve ser considerada.

Efeitos renais

Sulfonamidas, incluindo sulfametoxazol + trimetoprima, podem induzir aumento da diurese, particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca.
Uma monitorização do potássio sérico e da função renal é necessária em pacientes que recebem altas doses de sulfametoxazol + trimetoprima, como é usado em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ou em pacientes com doenças subjacentes de metabolismo do potássio ou insuficiência renal e que receberam a dose padrão de sulfametoxazol + trimetoprima ou que estão recebendo medicações que induzem hipercalemia (vide "Interações medicamentosas").

Populações especiais

Existe maior risco de reações adversas graves em pacientes idosos ou em pacientes que apresentem as seguintes condições: insuficiência hepática, insuficiência renal ou uso concomitante de outros fármacos (nesse caso, o risco pode ser relacionado à dosagem ou duração do tratamento).
Em caso de comprometimento renal, a dose deve ser ajustada (vide "Posologia e modo de usar - Posologias especiais"). Pacientes com insuficiência renal grave (ou seja, com depuração da creatinina 15-30 mL/min) que estão recebendo SMZ-TMP devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de toxicidade, tais como náuseas, vômitos e hipercalemia.
A não ser em casos excepcionais, sulfametoxazol + trimetoprima não deve ser administrado a pacientes com alterações hematológicas graves.
Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes que receberam a combinação trimetoprima com metotrexato (vide "Interações medicamentosas").
Em pacientes idosos ou em pacientes com história de deficiência de ácido fólico ou insuficiência renal, podem ocorrer alterações hematológicas indicativas de deficiência de ácido fólico. Essas alterações são reversíveis administrando-se ácido folínico.
Devido à possibilidade de hemólise, sulfametoxazol + trimetoprima não deve ser administrado a pacientes portadores de deficiência de G6PD (desidrogenase de glicose-6-fosfato), a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas.
Como com todos os fármacos com sulfonamidas, é aconselhável ter cuidado com pacientes com porfiria ou disfunção da tireoide.

Fls 9438
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes que são acetiladores lentos podem ser mais suscetíveis a reações idiossincráticas às sulfonamidas.

Tratamento de uso prolongado
Pacientes em uso prolongado de sulfametoxazol + trimetoprima devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima deve ser descontinuado.
Pacientes em uso prolongado de sulfametoxazol + trimetoprima devem fazer exame de urina e avaliação da função renal (em particular, pacientes com insuficiência renal) regularmente. É necessário o monitoramento da ingestão adequada de líquidos e diurese durante o tratamento, para evitar cristalúria. Notou-se que o TMP prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isso não é significativo em pacientes fenilcetonúricos com restrição dietética apropriada.

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

O risco de malformações no nascimento não foi consistentemente demonstrado com terapia com cotrimoxazol (componente do sulfametoxazol + trimetoprima) em mulheres durante o começo da gravidez. Dois grandes estudos observacionais sugeriram um aumento de 2 a 3,5 vezes do risco de aborto espontâneo em mulheres tratadas apenas com TMP e em combinação com SMZ durante o primeiro trimestre em comparação com nenhuma exposição a antibióticos ou exposição a penicilinas.
Estudos em animais mostraram que doses muito elevadas de cotrimoxazol produziram malformações fetais típicas de antagonismo de ácido fólico.
Uma vez que tanto TMP como SMZ atravessam a barreira placentária e podem, portanto, interferir no metabolismo do ácido fólico, sulfametoxazol + trimetoprima somente deverá ser utilizado durante a gravidez se os possíveis riscos para o feto justificarem os benefícios terapêuticos esperados. Recomenda-se que todas as gestantes, ou mulheres que pretendem engravidar recebam concomitantemente 5 mg de ácido fólico diariamente durante o tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima. Deve-se evitar o uso de sulfametoxazol + trimetoprima durante o último estágio da gravidez, tanto quanto possível, devido ao risco de kernicterus no neonato.
Tanto TMP como SMZ são excretados no leite materno. Embora a quantidade ingerida pelo lactente seja pequena, possíveis riscos para o lactente (kernicterus, hipersensibilidade) devem ser ponderados frente aos benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

Até o momento, não há informações de que sulfametoxazol + trimetoprima possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações farmacocinéticas
Trimetoprima é um inibidor do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2), e um inibidor fraco do CYP2C8.
O sulfametoxazol é um inibidor fraco do CYP2C9.

A exposição sistêmica aos medicamentos transportados por OCT2 pode aumentar quando administrados com TMP-SMZ. Exemplos incluem a dofetilida, amantadina, memantina e lamivudina.

dofetilida: trimetoprima e sulfametoxazol não devem ser administrados em combinação com dofetilida (vide "Contraindicações").
Há evidências de que trimetoprima inibe a excreção renal de dofetilida. A trimetoprima 160 mg em combinação com sulfametoxazol 800 mg, duas vezes ao dia, coadministrado com dofetilida 500 µg, duas vezes ao dia, durante quatro dias, resultou em 103% de aumento na área sob a curva concentração-tempo (ASC) de dofetilida e 93% de aumento na concentração plasmática máxima (Cmáx). A dofetilida pode causar arritmias ventriculares sérias associadas com prolongamento do intervalo QT, incluindo Torsades de pointes, que são diretamente relacionadas com a concentração plasmática de dofetilida.

amantadina: delírio tóxico tem sido relatado após ingestão concomitante de SMZ-TMP e amantadina.
Os pacientes que receberam a amantadina ou memantina podem ter risco aumentado de efeitos adversos neurológicos, como delírios e mioclonia.

A exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelo CYP2C8 pode aumentar quando administrado com TMP e SMZ.
Exemplos incluem paclitaxel, amiodarona, dapsona, repaglinida, rosiglitazona e pioglitazona.

Fls 9439
Proc. Nº 023/2023
Ass

O paclitaxel e amiodarona apresentam um estreito índice terapêutico, portanto, a administração concomitante com TMP-SMZ não é recomendada. Tanto dapsona como TMP-SMZ podem causar meta-hemoglobinemia, e portanto, há potencial para interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Os pacientes que recebem tanto dapsona quanto TMP-SMZ devem ser monitorados quanto à ocorrência de meta-hemoglobinemia. Outras opções terapêuticas devem ser consideradas, se possível.
Os pacientes que receberam repaglinida, rosiglitazona ou pioglitazona devem ser monitorados regularmente em relação à ocorrência de hipoglicemia.

A exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 pode aumentar quando administrados em conjunto com TMP-SMZ. Exemplos incluem:

Cumarinas: varfarina, acenocumarol, femprocumona, fenitoína. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes que recebem cumarinas.

fenitoína: aumento de 39% na meia-vida e diminuição de 27% na taxa de depuração da fenitoína foram observados, após a administração da dose padrão de TMP-SMZ. Os pacientes que recebem fenitoína devem ser monitorados em relação à toxicidade da fenitoína

Derivados de sulfonilureia: glibenclamida, gliclazida, glipizida, clorpropamida e tolbutamida. Pacientes que recebem derivados de sulfonilureia devem ser monitorados regularmente devido ao risco de hipoglicemia.
O sulfametoxazol + trimetoprima, assim como outras sulfonamidas, potencializa o efeito dos hipoglicemiantes orais.

digoxina: níveis sanguíneos elevados de digoxina podem ocorrer com terapia concomitante com sulfametoxazol + trimetoprima, especialmente em pacientes idosos. Os níveis séricos de digoxina devem ser monitorados.

Interações farmacodinâmicas e interações de mecanismo indefinido
A taxa de incidência e a gravidade das reações adversas mielotóxicas e nefrotóxicas podem aumentar quando TMP-SMZ é administrado concomitantemente com outros medicamentos mielossupressores ou associados à disfunção renal, como análogos de nucleosídeos, tacrolimo, azatioprina ou mercaptopurina. Pacientes que recebem TMP-SMZ concomitantemente com tais medicamentos devem ser monitorados quanto à toxicidade hematológica e/ou renal.

A administração em conjunto com a clozapina, uma substância conhecida por ter um grande potencial para causar agranulocitose, deve ser evitada.

Diuréticos: aumento da incidência de trombocitopenia foi observado em pacientes idosos que recebiam concomitantemente certos diuréticos, principalmente tiazídicos. Nesses pacientes, as plaquetas devem ser monitoradas regularmente.

metotrexato: as sulfonamidas, incluindo SMZ, podem competir com a ligação proteica e também com o transporte renal de metotrexato, aumentando, portanto, a fração do metotrexato livre e sua exposição sistêmica.
Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes tratados com a combinação de trimetoprima com metotrexato (vide "Advertências e precauções"). A trimetoprima apresenta baixa afinidade para a deidrofolato-redutase humana, mas pode aumentar a toxicidade do metotrexato, especialmente na presença de fatores de risco, tais como idade avançada, hipoalbuminemia, insuficiência renal e reserva da medula óssea diminuída, e em pacientes que receberam altas doses de metotrexato. Pacientes de risco devem ser tratados com ácido fólico ou folinato de cálcio, para contrabalançar os efeitos do metotrexato sobre a hematopoiese.

Antidepressivos: a eficácia dos antidepressivos tricíclicos pode diminuir quando coadministrados com TMP-SMZ.

pirimetamina: relatos ocasionais sugerem que os pacientes recebendo pirimetamina, como na profilaxia da malária, em doses que excedam 25 mg semanalmente podem desenvolver anemia megaloblástica, se TMP-SMZ for prescrito concomitantemente.

Devido aos efeitos poupadores de potássio de TMP-SMZ, cuidado deve ser tomado quando TMP-SMZ é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina, diuréticos poupadores de potássio e prednisolona.

Fls 9440
Proc. Nº 023/2023
Ass

ciclosporina: deterioração reversível da função renal foi observada em pacientes tratados com TMP-SMZ e ciclosporina após transplante renal.

Influência em métodos diagnósticos
TMP-SMZ, especialmente o componente trimetoprima, pode interferir na determinação sérica do metotrexato, utilizando a técnica de ligação proteica competitiva, quando a diidrofolato redutase bacteriana for utilizada como proteína de ligação. Não ocorre nenhuma interferência, entretanto, se o metotrexato for dosado por radioimunoensaio. A presença de TMP e SMZ também pode interferir na reação de picrato alcalino de Jaffé, usada na determinação de creatinina, que resultam em aumento dos valores normais em cerca de 10%.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:
Suspensão homogênea, de cor rosa, odor e sabor de cereja, isento de partículas e material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses de sulfametoxazol + trimetoprima suspensão devem ser administradas por via oral, pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição, e com quantidade suficiente de líquido.
O frasco da suspensão de sulfametoxazol + trimetoprima deve ser agitado antes da administração.

Posologia padrão
Crianças até 12 anos:
Os esquemas abaixo para crianças são aproximadamente equivalentes à dose diária de 6 mg de trimetoprima e 30 mg sulfametoxazol por kg de peso.
Para infecções graves, a dose apresentada para crianças pode aumentar em até 50%.

Tabela 2. Dose normal para crianças até 12 anos de idade

Idade	Dose da suspensão a cada 12 horas (volume)
6 semanas a 5 meses	2,5 mL
6 meses a 5 anos	5 mL
6 anos a 12 anos	10 mL

Crianças – profilaxia de pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Para crianças a dose recomendada é de 150 mg/m^2/dia TMP com 750 mg/m^2/dia SMZ administrada por via oral em doses iguais divididas em duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos por semana. A dose diária total não deve exceder 320 mg dia TMP e 1600 mg SMZ.

A tabela seguinte fornece orientação relativa à dose recomendada de acordo com a superfície corpórea, em crianças, para a profilaxia da pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*:

Tabela 3. Orientação relativa à dose recomendada para crianças para profilaxia da pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*

Superfície Corpórea	Dose – a cada 12 horas
m^2	Medidas da suspensão (volume)
0,26	1/2 (2,5 mL)

Fls 9441
Proc. Nº 023/2023
Ass

0,53	1 (5 mL)
1,06	2 (10 mL)

Adultos e crianças a partir de 12 anos:
Dose habitual: 20 mL de sulfametoxazol + trimetoprima suspensão a cada 12 horas.
Dose mínima e dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias): 10 mL de sulfametoxazol + trimetoprima suspensão a cada 12 horas.
Dose máxima (casos especialmente graves): 30 mL de sulfametoxazol + trimetoprima suspensão a cada 12 horas.

Duração do tratamento
Em infecções agudas, sulfametoxazol + trimetoprima deve ser administrado por pelo menos cinco dias, ou até que o paciente esteja assintomático por pelo menos dois dias. Se a melhora clínica não for evidente após sete dias de tratamento, o paciente deve ser reavaliado.

Posologias especiais Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii:* Recomenda-se até 20 mg/kg de trimetoprima e 100 mg/kg de sulfametoxazol nas 24 horas (doses iguais, fracionadas a cada seis horas), durante 14 dias.

A tabela seguinte fornece a orientação relativa ao limite superior de dosagem, por peso corpóreo, para pacientes com pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii*.

Tabela 4. Orientação relativa ao limite superior de dose para pacientes com pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii*

Peso corporal	Dose – a cada 6 horas
kg	Suspensão medidas (volume)
8	1 (5 mL)
16	2 (10 mL)
24	3 (15 mL)
32	4 (20 mL)
40	5 (25 mL)
48	6 (30 mL)
64	8 (40 mL)
80	10 (50 mL)

Populações especiais
Pacientes idosos: pacientes idosos com função renal normal devem receber as mesmas doses que um adulto mais jovem.
Pacientes com insuficiência renal
A tabela a seguir apresenta o esquema de dose recomendada para pacientes com insuficiência renal.

Tabela 5. Dose recomendada para pacientes com insuficiência renal

Depuração de creatinina	Esquema posológico recomendado
acima de 30 mL/min	dose padrão
15 – 30 mL/min	metade da dose padrão
menos de 15 mL/min	sulfametoxazol + trimetoprima não deve ser usado (vide "Contraindicações")

Pacientes em diálise
Inicialmente, os pacientes em hemodiálise devem receber uma dose normal de TMP-SMZ, seguido de meia dose adicional após cada sessão de hemodiálise.
Diálise peritoneal resulta em depuração mínima do TMP e SMZ administrados. O uso de SMZ-TMP em pacientes recebendo diálise peritoneal não é recomendado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Fls 9442
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nas doses recomendadas, sulfametoxazol + trimetoprima é geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são as erupções cutâneas e os distúrbios gastrintestinais.
As categorias utilizadas como padrões de frequência são as seguintes:
Muito comum ≥ 1/10; comum ≥ 1/100 e < 1/10; incomum ≥ 1/1.000 e < 1/100; raro ≥ 1/10.000 e < 1/1.000 e muito raro < 1/10.000. Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Efeitos adversos relatados nos pacientes tratados com trimetoprima + sulfametoxazol

Classe de sistema orgânico	Comum	Incomum	Raro	Muito raro	Desconhecido
Distúrbios do sangue e sistema linfático			Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia (megaloblástica, hemolítica/ autoimune, aplástica)	Meta-hemoglobinemia agranulocitose, pancitopenia	
Distúrbios cardíacos				Miocardite alérgica	
Distúrbios congênitos e gravidez, puerpério e condições perinatais					Aborto espontâneo
Distúrbios do ouvido e labirinto				Zumbido, vertigem	
Distúrbios oculares				Uveíte	Vasculite retiniana
Desordens gastrintestinais	Náuseas, vômitos	Diarreia, colite pseudomembranosa	Glossite, estomatite		Pancreatite aguda
Distúrbios hepatobiliares	Transaminases elevadas	Bilirrubina elevada, hepatite	Colestase	Necrose hepática	Síndrome do desaparecimento do ducto biliar
Distúrbios do sistema imunológico				Reações alérgicas/ hipersensibilidade (febre, angioedema, reações anafilactoides, doença do soro)	
Infecções e infestações		Infecções fúngicas, como candidíase			
Investigações					Hipercalemia, hiponatremia
Distúrbios de nutrição e metabolismo			Hipoglicemia		
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético				Rabdomiólise	Artralgia, mialgia
Distúrbios do sistema nervoso		Convulsões	Neuropatia (incluindo parestesia e neurite periférica)	Ataxia, meningite asséptica/sintomas como de meningite	Vasculite cerebral
Transtornos psiquiátricos			Alucinações		
Distúrbios renais e urinários	Ureia elevada, creatinina	Insuficiência renal	Cristalúria	Nefrite intersticial, aumento da diurese	

Fls 9443
Proc. Nº 023/2023
Ass

	sérica elevada				
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Infiltrações pulmonares	Vasculite pulmonar
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Erupção medicamentosa fixa, dermatite esfoliativa, erupção cutânea, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, eritema, prurido	Urticária		Eritema multiforme, fotossensibilidade, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda	
Distúrbios vasculares				Púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculite, vasculite necrotizante, granulomatose com poliangeíte, poliarterite nodosa

Descrição de eventos adversos selecionados
A maioria das alterações hematológicas observadas tem sido leve, assintomática e reversível na retirada da terapia. Como com qualquer outro medicamento, reações alérgicas podem ocorrer em pacientes com hipersensibilidade aos componentes do medicamento. As reações de pele mais comuns observadas com sulfametoxazol + trimetoprima foram geralmente leves e rapidamente reversíveis após a retirada da medicação.

Infiltrações pulmonares relatadas no contexto da alveolite alérgica ou eosinofílica podem se manifestar através de sintomas como tosse ou falta de ar (vide "Advertências e precauções").

Altas doses de TMP, como usado em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, induzem a um progressivo, mas reversível, aumento de concentração sérica de potássio em um número substancial de pacientes. Mesmo em doses recomendadas, TMP pode causar hipercalemia quando administradas a pacientes com doenças subjacentes de metabolismo do potássio ou insuficiência renal, ou que estão recebendo medicamentos que induzem hipercalemia (vide "Advertências e precauções").

Foram notificados casos de hipoglicemia em pacientes não diabéticos tratados com SMZ-TMP, geralmente após alguns dias de terapia (vide "Interações medicamentosas"). Pacientes com deficiência de função renal, doença hepática ou desnutrição ou recebendo altas doses de TMP-SMZ estão particularmente em risco.
Vários dos pacientes com pancreatite aguda tinham doenças graves, incluindo a AIDS (síndrome de imunodeficiência adquirida).

Segurança de sulfametoxazol + trimetoprima em pacientes infectados pelo HIV

Os pacientes portadores de HIV têm o espectro de possíveis eventos adversos similar ao espectro dos pacientes não infectados. Entretanto, alguns eventos adversos podem ocorrer com frequência maior e com quadros clínicos diferenciados.
Essas diferenças relacionam-se aos seguintes sistemas:

Classe de sistema orgânico	Muito comum	Incomum
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia	
Distúrbios gastrintestinais	Anorexia, náuseas, vômitos, diarreia	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre (geralmente em conjunto com exantema maculopapular)	
Distúrbios hepatobiliares	Transaminases elevadas	
Investigações	Hipercalemia	Hiponatremia

Fls 9444
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios de nutrição e metabolismo		Hipoglicemia
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Exantema maculopapular, prurido	

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Sintomas da superdose aguda podem incluir náusea, vômito, diarreia, cefaleia, vertigens, tontura e distúrbios mentais e visuais; cristalúria, hematúria e anemia podem ocorrer em casos severos. Em superdose crônica, depressão da medula óssea, manifestada como trombocitopenia ou leucopenia e outras discrasias sanguíneas, devida à deficiência de ácido folínico, pode ocorrer.

Tratamento

Dependendo dos sintomas, recomendam-se as seguintes medidas terapêuticas: impedir absorção adicional, promoção da excreção renal por meio de diurese forçada (alcalinização da urina aumenta a eliminação de SMZ), hemodiálise (nota: diálise peritoneal não é eficaz), monitoramento hematológico e dos eletrólitos. Se ocorrer significativa discrasia sanguínea ou icterícia, deve-se instituir tratamento específico para essas condições. A administração de folinato de cálcio, por via intramuscular, de 3 a 6 mg, durante cinco a sete dias, pode contrabalançar os efeitos da TMP na hematopoiese.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1048
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC 0800-019 19 14
www.ems.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/07/2022.

bula-prof-640382-EMS-v0

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	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/08/2014	0721275/14-5	(10452) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1ª Submissão	VP / VPS	200mg + 40mg em frasco com 50 mL, 100mL, 50mL + COP e 100mL + COP.
18/07/2016	2092415/16-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. INDICAÇÕES 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	200 mg/5mL + 40 mg/5mL
10/03/2017	0382006/17-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	200 mg/5mL + 40 mg/5mL
22/02/2018	0145425/18-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	200 mg/5mL + 40 mg/5mL
19/10/2018	1014148/18-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP / VPS	200mg/5mL + 40mg/5mL



							VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
20/08/2019	2015302/19-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP APRESENTAÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	200mg/5mL + 40mg/5mL
05/03/2020	0669299201	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	200mg/5mL + 40mg/5Ml
09/02/2021	0528681/21-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	200mg/5mL + 40mg/5Ml
-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão de 200 mg/5 mL + 40 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco de 100 mL ou 1 frasco de 100 mL + copo dosador.

Fls 9446
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9447
Proc. Nº 023/2023
Ass

sulfadiazina de prata

"Medicamento Genérico Lei nº 9787, de 1999"

NATIVITA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Creme dermatológico

Fls 9448
Proc. Nº 023/2023
Ass

sulfadiazina de prata 1%
"Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999"

creme dermatológico

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Forma Farmacêutica e Apresentação:
Creme contendo sulfadiazina de prata 1% em bisnagas de: 10mg/g, bisnaga com 30 g, bisnaga com 50 g e pote plástico com 400 g.
Embalagens com 1 e 200 bisnagas; embalagens com 1 e 24 potes.

USO EXTERNO
USO ADULTO
USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 MESES

COMPOSIÇÃO:
Cada grama do creme dermatológico contém:
Sulfadiazina de prata..... 10 mg
Veículo q.s.p..... 1 g.
Excipientes (álcool cetoestearílico, cetomacrogol 1000, petrolato líquido, petrolato amarelo, álcool de lanolina, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, butilidroxitolueno e água purificada).

II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à prevenção e ao tratamento de feridas com grande potencial de infecção e risco de evolução para sepse: queimaduras[1-5], úlceras de membros inferiores[6-9], úlceras de pressão[10-11] e feridas cirúrgicas[12].

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Desde 1968, através dos estudos de Fox e colaboradores foi demonstrado que a sulfadiazina de prata reduziu a mortalidade entre 5% e 20% em oito dias após queimaduras. Adicionalmente a destruição pós-queimaduras da pele e músculo por infecção foi reduzida com a aplicação deste medicamento[1].
Em 1992, Bishop e colaboradores[8] realizaram um estudo prospectivo em pacientes com úlceras venosas com níveis bacterianos comparáveis e demonstraram que a sulfadiazina de prata a 1% reduziu de forma estatisticamente significativa o tamanho das úlceras (44%, em relação a 22,5% dos que utilizaram placebo).
Tais autores associaram a eficácia desta droga a um favorecimento da replicação de queratinócitos e a propriedades antiinflamatórias da substância.
Posteriormente, Lansdown e colaboradores[13] observaram cicatrização acelerada e liberação mais rápida de crostas e debris em animais em que foi utilizada a sulfadiazina de prata. Estes autores correlacionam seus achados a uma redução das fases inflamatória e de formação de tecido de granulação, além de maior velocidade de reparação epidérmica. Kjolseth e colaboradores[14] compararam os efeitos *in vivo* de seis agentes tópicos frequentemente utilizados em úlceras e demonstraram que a sulfadiazina de prata foi responsável pela taxa de reepitelização mais rápida, além de ter sido um dos principais agentes promotores de neovascularização. Numa revisão sistemática sobre agentes antimicrobianos utilizados no tratamento de feridas crônicas, a sulfadiazina de prata foi uma das poucas substâncias citadas como comprovadamente úteis no tratamento de lesões ulceradas de difícil resolução[9].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sulfadiazina de prata possui uma atividade antimicrobiana bastante ampla. É bactericida para uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como algumas espécies de fungos (*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* algumas espécies de Proteus, Klebsiella, Enterobacter e *Candida albicans*)[1-4,15,16].

Fls 9449
Proc. Nº 023/2023
Ass
nativita

Há dados bibliográficos suficientes para demonstrar que a sulfadiazina de prata possui ação sobre bactérias comumente resistentes a outros agentes antimicrobianos tópicos e que o composto é superior à sulfadiazina pura[4,15], bem como ao nitrato de prata[4]. A atividade antimicrobiana da sulfadiazina de prata é mediada pela reação do íon prata com o DNA microbiano, o que impede a replicação bacteriana. Além disto, age sobre a membrana e parede celulares, promovendo o enfraquecimento destas, com consequente rompimento da célula por efeito da pressão osmótica[2, 3,4]. Estudos de farmacocinética demonstram que os níveis séricos de Prata e de Sulfadiazina estão relacionados com a extensão e espessura da ferida, e a quantidade de material aplicado, sendo que estes níveis encontram-se muito abaixo dos considerados tóxicos[4].

Estudos experimentais indicam que a absorção da sulfadiazina de prata na pele normal ou com lesões de queimaduras superficiais ou profundas é ínfima. Bult e Plug[17] destacam que na aplicação tópica de sulfadiazina de prata, a Prata é liberada lentamente ao redor da ferida, sendo que mais de 99% dos íons Prata permanecem nesta região.

A sulfadiazina de prata parece estar presente somente na porção superficial da escara e em torno de alguns apêndices epidérmicos, com muito pouco nas camadas mais profundas[4]. Tais observações têm sido atribuídas à formação de um albuminato de prata a partir da albumina presente na área queimada ou pela formação de complexos de prata com grupos sulfidrila das fibras elásticas abundantes na área cicatricial[4, 18].

Como a absorção através do tecido queimado é muito baixa, a distribuição tecidual foi mensurada após injeção subcutânea de suspensão de sulfadiazina de prata, observando-se maior concentração no fígado e baço e níveis relativamente baixos no cérebro. Como sugerido pelo padrão de distribuição da sulfadiazina de prata, o componente Prata é excretado pela via hepatobiliar e a Sulfadiazina por eliminação renal. Isto tem sido confirmado por estudos em ratos que receberam doses subcutâneas de suspensão de sulfadiazina de prata. A Prata é excretada principalmente nas fezes e a Sulfadiazina predominantemente na urina, sendo que a eliminação da Prata acontece numa taxa bem mais lenta do que a do componente Sulfadiazina[4].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Devido à possibilidade aumentada de Kernicterus (potencializado pelas Sulfonamidas) o seu uso não é recomendado, em caso de: gravidez a termo, crianças prematuras[4] e recém-natos nos dois primeiros meses de vida[19]. O seu uso deve ser cuidadosamente observado em pacientes que apresentam hipersensibilidade às Sulfas e aos demais componentes da formulação. Por existirem poucos dados sobre a sua passagem pelo leite materno, também não é recomendado em mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses de idade.

Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas nos últimos três meses de gestação.

Categoria B de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando do uso em áreas muito extensas de superfície corporal, a monitoração dos níveis séricos da Sulfa e da função renal tornam-se relevantes, apesar da pouca absorção do produto. Enquanto a sulfadiazina de prata está exercendo seu efeito por sobre a superfície lesada, alguma proliferação fúngica dentro ou abaixo da escara pode ocorrer, no entanto a incidência de superinfecções fúngicas clinicamente notificadas é bastante rara[21]. Não deve ser aplicado na região dos olhos.

Informar ao médico se está amamentando. Sulfadiazina de prata 1% deve ser evitada em gestantes a termo, recém natos até dois meses e prematuros[4, 19].

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Só fazer uso do medicamento sob orientação médica. Observar as precauções, contraindicações, advertências e só administrar a posologia prescrita pelo médico.

Categoria B de risco na gravidez.

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

Fls 9450
Proc. Nº 023/2023
Ass

nativita

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É relatado na literatura médica um risco aumentado de leucopenia em pacientes em uso de cimetidina[20], concomitante ao uso tópico de sulfadiazina de prata. É descrita também a inativação pela sulfadiazina de prata de agentes desbridantes enzimáticos[21].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Proteger da luz e umidade.
Este medicamento tem validade de 24 (vinte e quatro meses) a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O produto apresenta-se como um creme branco, homogêneo, isento de partículas estranhas.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Pode haver escurecimento do produto devido à oxidação dos sais de prata quando expostos à luz, não comprometendo a segurança do produto.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Após a limpeza da lesão, aplicar uma camada de Sulfadiazina de prata 1% creme uma vez ao dia. Fazer um curativo com gaze. Caso a lesão seja muito exsudativa, aplicar o creme uma segunda vez ao dia, posteriormente o excesso pode ser retirado com uma compressa de gaze ou algodão. Utilizar Sulfadiazina de prata 1% até a cicatrização da ferida. Não deve ser aplicado na região dos olhos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das pessoas que fazem uso de Sulfadiazina de prata 1% não apresenta problemas relacionados a ele. Porém, como acontecem com todos os medicamentos, alguns pacientes podem ter reações indesejáveis.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Há relatos de argiria, descoloração da pele ou de mucosas, secundária à deposição do metal prata, após a utilização tópica de creme de sulfadiazina de prata por longos períodos [21,23-26].

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Foram relatados raros casos de leucopenia transitória em pacientes recebendo terapia com sulfadiazina de prata. Em geral ocorrendo entre 3 a 4 dias do início do tratamento, com retorno aos níveis normais de 5 a 7 dias, mesmo com a manutenção da terapia[4,20,21].

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% que utilizam este medicamento):
Houve relato de um caso de Megacólon Tóxico de paciente, com pênfigo vulgar imuno-bolhoso, que evoluiu com infecção por *Clostridium difficile* e Megacólon Tóxico após uso de sulfadiazina de prata tópica[27].

Também houve o relato de um caso de Acidose Lática secundária relacionada ao uso de propilenoglicol de um paciente vítima de queimaduras de segundo e terceiro grau e que estava recebendo terapia com sulfadiazina de prata tópica, que contém propilenoglicol em sua formulação[28]. Foi relatado piora progressiva da área queimada, com aparecimento de eritema e bolhas perilesionais, sendo diagnosticado como alergia de contato. Diante desta suspeita, o tratamento tópico foi modificado e houve evolução com resolução completa das lesões[29].
Pacientes que utilizam o produto por longos períodos e/ou em grandes áreas do corpo devem ser acompanhados por médico que avaliará a necessidade de acompanhamento laboratorial, principalmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase[22].

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

10. SUPERDOSE

Fls 9451
Proc. Nº 023/2023
Ass
nativita

É pouco provável que ocorra uma superdosagem com o uso de Sulfadiazina de prata 1%. Eventualmente, a utilização em grandes superfícies corpóreas pode ocasionar um aumento da concentração sérica da Sulfadiazina e da Prata. Nestes casos, o uso do produto deve ser interrompido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.
Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fox C.L. Silver Sulfadiazine: A New Topical Therapy of Pseudomonas Infection. Arch Surg 1968; v. 96: p.184-188.
2. Fox C.L. Rappole B.W., Stanford W. Control of Pseudomonas Infection in Burns by Silver Sulfadiazine. Surg. Gynecol. Obstetr. 1969; p. 1021-26.
3. Monafo W.W., West MA. Current Treatment Recommendations Topical Burn Therapy. Drugs 1990; v. 40, n. 3: p. 364-373.
4. Nangia A.K., Hung C.T., and Lim J.K.C. Silver Sulfadiazine in the Management of Burns – an update. Drugs of today 1987; v. 23, n. 1: p. 21-30.
5. Klasen H.J. A Historical Review of the Use of Silver in the Treatment of Burns. II. Renewed Interest for Silver. Burns 2000; v. 26, n. 2: p. 131-138.
6. Degreef H., Michiels J.L. 1% Silver Sulfadiazine Cream Aids Treatment for Infected Leg Ulcer. Curr. Ther. Res. 1984; v. 36; n. 6: p. 1190-94.
7. Melotte P. et al. Efficacy of 1% Silver Sulfadiazine Cream in Treating The Bacteriological Infection of Leg Ulcers. Curr. Ther. Res. 1985; v. 37, n. 2: p. 197-201.
8. Bishop J.B. et al. A Prospective Randomized Evaluator-Blinded trial of two Potential Wound Healing Agents for the Treatment of Venous Stasis Ulcers. Journal Vascular Surgery 1992; v. 16; n. 2: p. 251-257.
9. O'Meara S.M. et al. A Systematic Review of Antimicrobial Agents Used for Chronic Wounds. Br. J. Surg. 2001; v. 88: p. 4-21.
10. Kucan J.O. et al. Comparison of Silver Sulfadiazine, Povidone-Iodine and Physiologic Saline in the Treatment of Chronic Pressure Ulcers. Journal of the American Geriatrics Society 1981; v. 29: p. 232-235.
11. Hindryckx P.H. et al. The Treatment of Infected Decubitus Ulcers With 1% Silver Sulfadiazine Cream. Current Therapeutic Research 1990; v. 48, n. 3: p. 535-539.
12. Lloyd J.R. Improved Management of Skin Graft Donor Sites. Arch. Surg. 1974; v. 108: p. 561-565.
13. Lansdown A.B.G. et al. Silver Aids Healing in the Sterile Skin Wound: Experimental Studies in the Laboratory Rat. British Journal of Dermatology. 1997; v. 137: p. 728-735.
14. Kjolseth D. et al. Comparison of the Effects of Commonly Used Wound Agents on Epithelialization and Neovascularization. Journal of the American College of Surgeons 1994; v. 179: p. 305-312.
15. Carr H., Wlodkowski T.J. and Rosenkranz H.S. Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity. Antimicrobial Agents & Chemother 1973; v. 4, n. 5: p. 585-587.
16. Hamilton Miller J.M.T., Shah S. and Smith C. Silver Sulphadiazine: A Comprehensive in vitro Reassement. Chemotherapy 1993; v. 39: p. 405-409.
17. Bult A. and Plug CM. Silver sulfadiazine: Analytical Profile of drug substances. K. Florey (Ed.) Academic: New York 1984; 13:553.
18. Wang XW et al. Tissue deposition of silver following topical use of silver sulfadiazine in extensive burns. Burns 1985; 11:197.
19. Heather F. Silvadene Toxicity. Plastic and Reconstructive Surgery. 1991; 88(4):735.
20. Caffee HH, Bingham HG. Leukopenia and silver sulfadiazine. J Trauma. 1982 Jul;22(7):586-7
21. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-fourth edition. Pharmaceutical Press. P. 259.
22. Eldad A., Neuman A., Weinsberg A., Benmeier P., Rotem M., Wexler MR. Silver-sulphadiazineinduced haemolytic anaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficiente burn patient.
23. Fisher NM, Marsh E, Lazova R. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. J Am Acad Dermatol 2003; 49(4): 730-732.
24. Griffiths MR, Milne JT, Porter WM. Penile argyria. Br. J. Dermatol. 2006; 154: 1074-1108.
25. Thomas K, Sproston ARM, Kingsland CR. A case of vaginal argyrosis: all that glistens isn't gold. BJOG 2001; 108: 890-91.
26. Payne CMER et al. Argyria from excessive use of topical silver sulphadiazine. Lancet. 1992; 340: 126.

Fls 9452
Proc. Nº 023/2023
Ass
nativita

27. Tan CB, Rajan D, Shah M, Ahmed S, Freedman L, Rizvon K, Mustacchia P. "Toxic megacolon from fulminant Clostridium difficile infection induced by topical silver sulphadiazine". BMJ Case Rep. 2012 Aug 8;2012.
28. Willis MS, Cairns BA, Purdy A, Bortsov AV, Jones SW, Ortiz-Pujols SM, Willis TM, Joyner BL Jr. "Persistent lactic acidosis after chronic topical application of silver sulfadiazine in a pediatric burn patient: a review of the literature". Int J Burns Trauma. 2013;3(1):1-8.
29. García AA, Rodríguez Martín AM, Serra Baldrich E, Manubens Mercade E, Puig Sanz L "Allergic contact dermatitis to silver in a patient treated with silver sulphadiazine after a burn". J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Oct 22. doi: 10.1111/jdv.12785.

III- DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº 1.4761.0023
Farm. Resp: Dra. Denise Araújo Coelho – CRF/MG nº 34.474

Nativita Indústria e Comércio Ltda.
CNPJ 65.271.900/0001-19
Rua Paracatu, 1320 - Bandeirantes - Juiz de Fora /MG – CEP 36047-040
www.nativita.ind.br - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

SAC
0800-285-3431

nativita

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA 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 do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/10/2016	2428377/16-1	(10459) Medicamento Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2016	2428377/16-1	10459) Medicamento Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2016	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Creme dermatológico - bisnaga com 30 g, bisnaga com 50 g e pote plástico com 400 g.
24/07/2019	0818881195	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/07/2019	0818881195	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/07/2019	- Substituição das informações relativas ao NOTIVISA por informações relativas ao VIGIMED nos textos de bulas de medicamentos. (versão bula do profissional de saúde).	VPS	Creme dermatológico - bisnaga com 30 g, bisnaga com 50 g e pote plástico com 400 g.
10/08/2021	3127478216	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/08/2021	3127478216	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/08/2021	VPS – Atualização de layout para adequação a nova identidade visual – logomarca da empresa / Adequação a RDC 406/2020 – art. 49.	VP/VPS	Creme dermatológico - bisnaga com 30 g, bisnaga com 50 g e pote plástico com 400 g.

Fls 9453
Proc. Nº 023/2023
Ass

							VP - Atualização de layout para adequação a nova identidade visual – logomarca da empresa. Revisão de texto de conforme bula padrão de Dermazine (Sulfadiazina de prata - Silvestre Labs. Química & Farmacêutica Ltda), publicado no Bulário Eletrônico em 09/04/2019. - Medicamento de Referência eleito em 28/09/2016.		
18/11/2021	Não há	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/11/2021	Não há	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/11/2021	DIZERES LEGAIS Alteração de Responsável Técnico.	VP/VPS	Creme dermatológico - bisnaga com 30 g, bisnaga com 50 g e pote plástico com 400 g.

Fls 9454
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9455
Proc. Nº 023/2023
Ass

SULFERBEL
(SULFATO FERROSO)

BELFAR LTDA.

Xarope 25mg/mL
Solução oral 125mg/mL
Comprimido 40mg e 50mg

Fls 9456
Proc. Nº 023/2023
Ass

SULFERBEL
Sulfato ferroso

APRESENTAÇÕES
Xarope: frasco com 100mL.
Solução oral: frasco gotejador com 30mL.
Comprimido revestido 40mg: embalagens com 50 e 1000 comprimidos.
Comprimido revestido 50mg: embalagem com 50 comprimidos.

USO ORAL
Xarope e Solução oral: USO ADULTO E PEDIÁTRICO
Comprimido revestido 40mg e 50mg: USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de xarope contém:
Sulfato ferroso (equivalente a 5mg de ferro).....25mg
Veículo q.s.p.....1mL
Veículo: ácido cítrico, citrato de sódio diidratado, sacarose, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, corante caramelo, água purificada.

Cada 1mL (25 gotas) da solução oral contém:
Sulfato ferroso (equivalente a 25mg de ferro).....125mg
Veículo q.s.p.....1mL
Veículo: ácido cítrico, sacarose, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, corante caramelo, essência de framboesa, propilenoglicol, água purificada.

Cada comprimido revestido 40mg contém:
Ferro 40mg*
*equivalente a 121,75mg de sulfato ferroso monoidratado
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, dióxido de titânio, hipromelose, polietilenoglicol, polietilenoglicol 6000, álcool etílico, água purificada.

Cada comprimido revestido 50mg contém:
Ferro 50mg*
*equivalente a 152,19mg de sulfato ferroso monoidratado
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, corante vermelho 40 laca de alumínio, dióxido de titânio, hipromelose, polietilenoglicol, polietilenoglicol 6000, álcool etílico, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Sulferbel é indicado no tratamento da deficiência de ferro ou da anemia por deficiência de ferro e na profilaxia da deficiência de ferro, anemia pós-operatória, anemia secundária e verminose, anemia da gravidez e período de lactação, convalescenças, anemia proveniente de alimentação inadequada e hipermenorréia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Resultados podem ser encontrados em Hillman RS, *Deficiência de ferro e outras anemias hipoproliferativas* em Harrison – Medicina Interna, Fauci AS et al. 14ª ed McGraw Hill Rio de Janeiro 1998:681-86.

Fls 9457
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro é um componente essencial da mioglobina de enzimas que contém heme como citocromos, catalase, peroxidase, e de metaloflavoproteínas como a xantina oxidase e a enzima mitocondrial glicerofosfato oxidase. O ferro também serve como cofator de várias enzimas essenciais. A deficiência de ferro pode afetar o metabolismo no músculo, independente do efeito da anemia na oferta de oxigênio.

O sulfato ferroso atua como fornecedor de ferro, mineral indispensável à constituição da molécula de hemoglobina. O ferro constitui o componente principal da hemoglobina, da qual faz parte numa proporção de 0,34%. Uma deficiência de ferro no organismo acarreta uma formação inadequada da hemoglobina, com consequente descoloração das hemácias (anemia hipocrômica). A anemia hipocrômica pode surgir nos lactentes de termo, nos quais se faz pinçamento precoce do cordão umbilical. Sendo a dieta láctea reconhecidamente pobre em ferro, há necessidade da suplementação desde as primeiras semanas de vida.

A deficiência de ferro ocorre quando, por algum motivo, a perda de ferro do organismo é aumentada, induzindo à redução dos suprimentos de ferro, acarretando eventualmente a anemia. As necessidades de ferro são aumentadas durante a infância, puberdade, gravidez e menstruação. O sulfato ferroso fornece ferro em forma facilmente assimilável e em quantidade suficiente para corrigir a anemia ferropriva e restabelecer os índices normais de armazenamento de ferro corporal. No caso da anemia, uma vez que a concentração de hemoglobina retornou ao nível normal, o tratamento deve ser continuado por mais 3 meses, a fim de assegurar que o estoque corporal de ferro atingiu os níveis normais. O ferro é absorvido no intestino delgado, particularmente no duodeno.

3. CONTRA-INDICAÇÕES

Sulferbel é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade aos sais de ferro ou aos outros componentes da fórmula; pacientes que recebem transfusões de sangue repetidas ou com anemia não causada por deficiência de ferro; pacientes portadores de hepatite aguda, hemossiderose ou hemocromatose, úlceras gastroduodenais, anemia hemolítica aguda, insuficiência hepática, tuberculose ativa e gastroenterites.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Têm sido relatados distúrbios gastrintestinais tais como náusea, vômito e diarréia em pacientes que utilizam sais de ferro, portanto, **Sulferbel** deve ser administrado logo após as refeições. A ingestão de alimentos não interfere com a absorção do ferro, mas alguns alimentos como leite, queijo, iogurte, ovos, espinafre, cereais, chá e café podem diminuir a absorção do ferro. Portanto, é aconselhável um intervalo de 2 horas entre a administração destes alimentos e do medicamento. Durante o tratamento com **Sulferbel** é desaconselhável o uso de bebidas alcoólicas, visto que poderá aumentar o risco de efeitos indesejáveis. Como todo medicamento, este produto deve ser mantido fora do alcance das crianças, para evitar dosagem acidental por ferro. Em crianças, a ingestão de grandes quantidades pode causar vômito, hematêmese, dano hepático, taquicardia e colapso vascular periférico podendo levar à óbito. Os sais de ferro devem ser utilizados com cautela em pacientes com intolerância gástrica ao ferro, pacientes com doenças que interferem na absorção ou armazenamento de ferro, hemoglobinopatias ou doenças gastrintestinais existentes. Informe seu médico se for portador de úlcera péptica, colite, enterite, pancreatite, hepatite, ou se tiver passado por alguma intervenção cirúrgica estomacal nos últimos tempos, antes de iniciar o tratamento com sulfato ferroso.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.
(Sulferbel gotas e xarope)

Fls 9458
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ingestão de sulfato ferroso com antiácidos deverá ser evitada, visto que este pode alterar a absorção do ferro, sendo aconselhável um intervalo de 2 horas entre a administração do antiácido e do produto; o ácido ascórbico (vitamina C) aumenta a absorção do ferro medicinal, no entanto essa maior absorção está associada a um aumento da incidência de efeitos adversos; as penicilinas quando administradas junto ao sulfato ferroso, têm seus efeitos terapêuticos diminuídos; a vitamina E diminui o efeito terapêutico do ferro; deve ser respeitado um período de intervalo de pelo menos 3 horas entre a administração de sulfato ferroso e tetraciclina; o uso concomitante de alopurinol e sulfato ferroso poderá ocasionar acúmulo de ferro no fígado; o cloranfenicol, quando utilizado simultaneamente com sulfato ferroso, poderá provocar uma redução na absorção do ferro, interferindo na formação da hemoglobina.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O xarope é um líquido marrom, odor característico de caramelo.
A solução oral é um líquido amarelo, odor característico de framboesa.
O comprimido revestido 40mg é alaranjado claro, circular e liso.
O comprimido revestido 50mg é vermelho, circular e liso.
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 xarope deve ser tomado sem diluir (misturar) em água, por via oral.
Adultos: 1 colher de chá (5 mL), duas vezes ao dia ou a critério médico.
Crianças: 1 colher de café (2 mL), duas vezes ao dia ou a critério médico.
As gotas devem ser diluídas (misturadas) em água ou suco de frutas antes da administração, por via oral.
Adultos: 16 gotas, três vezes ao dia, ou até o máximo de 50 gotas ao dia ou a critério médico.
Crianças: as crianças devem receber Sulferbel gotas conforme seu peso, seguindo a orientação do esquema abaixo, ou a critério médico.

	Dose	**Gotas**
Lactentes	Dose única	1 gota por Kg de peso corporal
	Dose máxima diária	15 gotas
Crianças a partir de 1 ano	Dose única	1 gota por Kg de peso corporal
	Dose máxima diária	50 gotas

Os comprimidos devem ser tomados com líquido (água ou suco de frutas), por via oral.
Comprimido revestido 40mg: 1 comprimido ao dia, após o almoço, ou a critério médico.

Fls 9459
Proc. Nº 023/2023
Ass

Comprimido revestido 50mg: 1 comprimido ao dia, após o almoço, ou a critério médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. (Comprimido revestido)

8. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas mais freqüentes com o uso de sais de ferro são diarréia, dor epigástrica, náuseas, vômitos, fezes escuras (esta coloração escura é causada pela presença de ferro não absorvido). A administração contínua pode provocar constipação.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9 . SUPERDOSE
Dose excessiva pode resultar em toxicidade metabólica, gastrintestinal e cardiovascular. Em crianças, a ingestão de grandes quantidades pode causar vômito, hematêmese, dano hepático, taquicardia e colapso vascular periférico, podendo levar a óbito. Se você tomar uma dose muito grande deste medicamento acidentalmente, deve procurar um médico ou um centro de intoxicação imediatamente. O apoio médico imediato é fundamental para adultos e crianças, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes. No caso de superdosagem acidental deve ser administrado um emético o mais rápido possível, seguido de lavagem gástrica, se necessário. Podem ser empregados agentes quelantes e devem ser adotadas medidas gerais de suporte visando combater desidratação, acidose e choque.

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

MS 1.0571.0004
Farmacêutico Responsável: Dr. Rander Maia - CRF-MG 2546
BELFAR LTDA.
Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte - MG - CEP 31560-220
C.N.P.J: 18.324.343/0001-77
Indústria Brasileira
S.A.C.: 0800 0310055
www.belfar.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/12/2014		10461-ESPECÍFICO-Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	Xarope, solução oral e comprimido 40 mg e 50 mg.

Fls 9460
Proc. Nº 0232023
Ass

Fls 9461
Proc. Nº 023/2023
Ass

ácido acetilsalicílico

"Medicamento genérico Lei nº. 9.787, de 1999".

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

comprimido

100 mg

Fls 9462
Proc. Nº 023/2023
Ass

ácido acetilsalicílico
"Medicamento genérico Lei nº. 9.787, de 1999".

comprimido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
ácido acetilsalicílico

Forma Farmacêutica e Apresentações:
Comprimidos de 100 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL
USO PEDIÁTRICO.

Composição:
Cada comprimido contém 100 mg de ácido acetilsalicílico.
Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, manitol, lactose monoidratada, talco, vanilina, corante amarelo de tartrazina e sacarina sódica di-hidratada.

I- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O ácido acetilsalicílico é usado em doses orais de 0,3 a 1,0 g para o alívio das dores musculares e das articulações. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxana A2 nas plaquetas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a principal causa de morte, incapacidade prematura e por um grande número de internações hospitalares. Por esse motivo, muitos esforços têm sido empregados para reduzir a morbimortalidade dessas doenças cardiovasculares, como a modificação do estilo de vida, com o incentivo à prática de atividade física, dieta saudável e a cessação do tabagismo, além do controle das principais doenças que atuam como fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* e dislipidemia. Fora isso, alguns estudos demonstraram que o uso de ácido acetilsalicílico, tanto na prevenção primária (pessoas com idade acima de 40 anos com pelo menos dois fatores de risco: HAS, *diabetes mellitus* e/ou dislipidemia), quanto na prevenção secundária (pacientes com história de AVC isquêmico, infarto agudo do miocárdio e/ou com *angina pectoris*) pode levar a uma importante redução de eventos cardiovasculares, que pode ser de até 40%.[1]

Estima-se que 80% dos diabéticos morrerão devido à eventos cardiovasculares. Assim sendo, o tratamento dos fatores de risco (FR) é essencial na redução desses índices. Uma parte desse tratamento pode ser a utilização de antiagregantes plaquetários, nomeadamente, o ácido acetilsalicílico. Em estudos clínicos realizados com pacientes diabéticos não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ácido acetilsalicílico e placebo relativamente à ocorrência de eventos cardiovasculares. Porém, observou-se uma redução significativa de enfarte de miocárdio nos homens e do acidente vascular cerebral nas mulheres, em estudos de populações aparentemente saudáveis, em que os subgrupos dos diabéticos tiveram igual benefício.[2]

Durante um estudo realizado nos Estados Unidos, observou-se o aumento do volume de consultas ambulatoriais de pacientes classificados como sendo de alto risco para futuros eventos cardiovasculares, e também aqueles consideradas como situação de risco intermediário. O número de visitas de pacientes de alto risco aumentou em 33%, de 44,2 milhões em 1993-1994 para 58,8 milhões em 2001-2002. O número de visitas de pacientes de risco intermediário em que um diagnóstico de DM foi observado mais do que duplicou, de 40,5 para 83,3 milhões, e para aqueles com múltiplos fatores de risco, o aumento foi de 57%, de 70,2 para110,4 milhões. O número de visitas de pacientes de baixo risco aumentou 23%, passando de 975,4 milhões para 1,20 bilhões. Ao longo do tempo, esse estudo mostrou substancialmente a utilização do ácido acetilsalicílico na categoria de risco mais elevado e intermédio, com uma melhoria nos quadros vista a partir de 1999-2000. A probabilidade de uso de ácido acetilsalicílico pelos pacientes em 1993-1994 foi de 21,7% para a categoria de alto risco, de 3,5% para os pacientes diabéticos e de 3,6% para a categoria de risco intermediário. As probabilidades para as três categorias de risco oscilaram, mas permaneceu essencialmente inalterada de 1999-2000. Aumentos significativos foram notados em 2001-2002 e persistiu em 2003. A probabilidade de uso de ácido acetilsalicílico em 2003 foi de 32,8% para a

Fls 9463
Proc. Nº 023/2023
Ass

categoria de alto risco, 11,7% para o diabético, e de 16,3% para a categoria de risco intermediário. O uso do ácido acetilsalicílico permaneceu entre 1% e 3% nas visitas de pacientes de baixo risco.[3]

1. VIANNA, C. A.; GONZÁLEZ, D. A.; MATIJASEVICH, A. Utilização de ácido acetilsalicílico (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 28 (6): 1122-1132, jun,2012.
2. MACHADO, R. Prevenção Primária das Doenças Cardiovasculares no Diabetes: o Papel do Ácido Acetilsalicílico. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, EPE, 2008.
3. STAFFORD, R.S.; MONTI, V.; MA, J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. PLOS Medicine, V. 2, 12. ed., California, United States of America, December, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Altas doses orais são usadas para o alívio da dor e nas afecções febris menores, tais como resfriados e gripe, para a redução da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações e distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicilúrico, o glicuronídeo salicilfenólico, o glicuronídeo salicilacílico, o ácido gentísico e o ácido gentisúrico. A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose,
uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico do ácido acetilsalicílico está bem documentado. Nos estudos com animais, os salicilatos em altas doses provocaram dano renal, mas não causaram outras lesões orgânicas.

O ácido acetilsalicílico tem sido extensamente estudado in vivo e in vitro quanto à mutagenicidade.

Não foi observada nenhuma evidência relevante de potencial mutagênico. O mesmo se aplica para os estudos de carcinogenicidade. Em estudos com animais de diferentes espécies, os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos.

Após a exposição durante o período pré-natal, foram descritos efeitos embriotóxicos e fetotóxicos, distúrbios de implantação e dificuldade na capacidade de aprendizado dos descendentes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;
- histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais;
- úlceras gastrintestinais agudas;
- diátese hemorrágica;
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave;
- insuficiência cardíaca grave;
- combinação com metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais (veja "**Interações medicamentosas**");
- último trimestre de gravidez (veja "**Advertências e Precauções - Gravidez**").

Categoria D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fls 9464
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela nos seguintes casos:

• hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos;

• histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante, ou história de sangramentos gastrintestinais;

• uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado.

• anticoagulantes, por exemplo, cumarina e heparina aumentando o risco de sangramento;

• em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda;

• em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas;

• o ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade.

• em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

• produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há risco da Síndrome de *Reye*, uma doença muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de *Reye*.

Crianças e adolescentes

CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA, ASSOCIADA A ESTE MEDICAMENTO.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se observaram efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não há necessidade de recomendações especiais para o uso do ácido acetilsalicílico em idosos, crianças ou grupos de risco, desde que observadas as advertências, precauções e posologia mencionadas.

Gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio/fetal. Dados de estudos epidemiológicos consideram a possibilidade de aumento do risco de aborto e de malformações após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração do tratamento. Os dados disponíveis não revelam nenhuma associação entre o uso do ácido acetilsalicílico e o aumento do risco de aborto. Os dados epidemiológicos disponíveis para o ácido acetilsalicílico, sobre malformações, não são consistentes, mas não se pode excluir o aumento do risco de gastrosquise. Um estudo prospectivo com cerca de 32.000 pares mãe-filho expostos precocemente durante a gestação (1° ao 4° mês) não demonstrou qualquer associação com um índice elevado de malformações. Durante a gravidez, os salicilatos devem ser tomados somente após rigorosa avaliação de risco-benefício. Nos últimos 3 meses de gravidez, a administração de salicilatos em altas doses (›300 mg por dia) pode levar a um prolongamento de período gestacional, a fechamento prematuro do *ductus arteriouse* inibição das contrações uterinas. Observou-se uma tendência a aumento de hemorragia tanto na mãe como na criança.

Categoria D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Como precaução, caso esteja amamentando ou planejando amamentar, você deverá consultar um médico antes de usar o ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações contraindicadas

• metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos) (veja "**Contraindicações**").

Fls 9465
Proc. Nº 023/2023
Ass

Combinações que requerem precaução para o uso

• metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos).

• anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/ homeostase: aumento do risco de sangramento.

• outros anti-inflamatórios não-esteroidais com salicilatos em doses elevadas: aumento do risco de úlceras e sangramento gastrintestinal devido ao efeito sinérgico.

• inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs): aumento do risco de sangramento gastrintestinal superior possivelmente em razão do efeito sinérgico.

• digoxina: aumento das concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal.

• antidiabéticos, por exemplo, insulina e sulfonilureias: aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico via ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas.

• diuréticos em combinação com o ácido acetilsalicílico em altas doses: diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina.

• glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison: diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroides e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, por aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides;

• inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além disso, diminuição do efeito anti-hipertensivo;

• ácido valproico: aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas.

• álcool: aumento do dano à mucosa gastrintestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool;

• uricosúricos como benzobromarona e probenecida: diminuição do efeito uricosúrico (competição na eliminação renal tubular de ácido úrico).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Aspecto Físico:

Comprimido circular, biconvexo, sulcado, de cor amarela, isento de material estranho, com odor de baunilha.

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.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças de 6 meses a 1 ano: ½ a 1 comprimido
Crianças de 1 a 3 anos: 1 comprimido
Crianças de 4 a 6 anos: 2 comprimidos
Crianças de 7 a 9 anos: 3 comprimidos
Crianças de 9 a 12 anos: 4 comprimidos

Estas doses podem ser repetidas em intervalos de 4 a 8 horas, se necessário até um máximo de 3 doses por dia.

Em pacientes com mau funcionamento do fígado e dos rins, deve-se diminuir as doses ou aumentar o intervalo entre elas.

Tomar preferencialmente após as refeições.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos gastrintestinais: dor abdominal, azia, náusea, vômitos, úlcera e perfuração gastroduodenal. Hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia é maior. Foram descritos casos isolados de perturbações da função hepática (aumento da transaminase);

Efeitos sobre o sistema nervoso central: tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose;

Efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento;

Reações de hipersensibilidade: por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de *Quincke*.

Fls 9466
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

10. SUPERDOSE

A intoxicação em idosos e, sobretudo em crianças pequenas (superdose terapêutica ou envenenamento acidental, que é frequente) deve ser temida, pois pode ser fatal.

Sintomatologia:

- Intoxicação moderada – zumbido, sensação de perda de audição, dor de cabeça, vertigem e confusão mental. Esses sintomas podem ser controlados com a redução da posologia;
- Intoxicação grave – febre, hiperventilação, cetose, alcalose respiratória, acidose metabólica, coma choque cardiovascular, insuficiência respiratória, hipoglicemia acentuada.

Tratamento de emergência: transferência imediata a uma unidade hospitalar especializada, lavagem gástrica, administração de carvão ativado, controle do equilíbrio ácido-base, possibilidade de hemodiálise em intoxicação grave, perdas líquidas devem ser repostas, tratamento sintomático,
diurese alcalina para obter um pH da urina entre 7,5 e 8,0. Deve-se considerar diurese alcalina forçada quando a concentração de salicilato no plasma for maior que 500 mg/L (3,6 mmol/L) em adultos ou 300 mg/L (2,2 mmol/L) em crianças.

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

III- DIZERES LEGAIS

M.S. nº. 1.0917.0119
Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

Registro por:
MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial
CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG
CNPJ: 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

Fabricado por:
MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Fernando Lamarca, 255 – Distrito Industrial
CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG
CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087
www.medquimica.ind.br
sac@medquimica.com

Histórico de alteração de bula

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. Do expediente**	**Assunto**	**Data de provação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/12/2019	3587209/19-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 100 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200
02/01/2020	0010460/20-4	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 100 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200
15/01/2021	0191686/21-6	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? II – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL 9. Reações Adversas III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 100 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200
26/04/2021	O expediente será gerado após o protocolo da petição	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Ajustes ortográficos III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

Fls 9467
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9468
Proc. Nº 023/2023
Ass

BESILATO DE ANLODIPINO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
5mg e 10mg

Fls 9469
Proc. Nº 023/2023
Ass

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

besilato de anlodipino

Medicamento genérico Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 5mg ou 10mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

besilato de anlodipino.....6,95mg*ou 13,90mg**

*equivalente a 5mg de anlodipino.

**equivalente a 10mg de anlodipino .

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

O **besilato de anlodipino** é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Angina Estável Crônica

O **besilato de anlodipino** é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) e/ou ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. O **besilato de anlodipino** pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária[16]

Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudados no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de besilato de anlodipino (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial).*

Fls 9470
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por 3 anos 825 pacientes com doença arterial coronária (DAC) definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (IM) (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica [PAD] >95mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da taxa de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significante (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio (CABG – *coronary artery by-pass graft*), hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significante (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

A eficácia do anlodipino na prevenção de eventos clínicos em pacientes com DAC foi avaliada de forma independente, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 1997 pacientes, a comparação de anlodipino *versus* enalapril para limitar a ocorrência de trombose (CAMELOT). Destes pacientes, 663 foram tratados com anlodipino de 5mg a 10mg e 655 pacientes foram tratados com o placebo, em adição ao tratamento padrão das estatinas, betabloqueadores, diuréticos, e aspirina, por 2 anos. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com anlodipino foi associado com menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de desfechos clínicos significativos no estudo CAMELOT

CAMELOT			
Resultados Clínicos N (%)	**anlodipino** (n = 663)	**Placebo** (n = 655)	**Redução de risco** (valor-p)
Desfecho Cardiovascular Composto*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalização por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularização Coronária	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Definido no estudo CAMELOT como a morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, parada cardíaca com ressuscitação, revascularização coronária, hospitalização por angina de peito, hospitalização por CHF, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou ataque isquêmico transitório (AIT), qualquer diagnóstico das doenças vasculares periféricas doença (DVP) em um sujeito não previamente diagnosticado como tendo DVP ou qualquer admissão para um processo para o tratamento de DVP.

2) O desfecho cardiovascular composta (CV) foi o objetivo primário de eficácia em CAMELOT.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca[17]

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o

Fls 9471
Proc. Nº 023/2023
Ass

anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo placebo-controlado com anlodipino, de acompanhamento de longo prazo (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica preexistente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

Referências

1. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM, et al. Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and tenolol in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12[Suppl 7]:S107-S109.

2. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S76-S78.

3. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S72-S75.

4. Rofman BA. Long term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S94-S97.

5. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S89-S93.

6. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24h blood pressure control with the once daily antagonist amlodipine. Br J Clin Pharmacol 1989;27:359-365.

7. Ram CVS, Kaplan NM, Burris JF, et al. Amlodipine or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: effects on blood pressure and lipids. J Clin Pharmacol 1988:28[Abstract]:913.

8. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. Am J Hypertens 1989;2:537-541.

9. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Kochn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertens 1989;2:154-157.

10. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S85-S88.

11. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1988;62:518-522.

12. Glasser SP, Wizda West T. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am Heart J 1989;118:1127-1128.

13. Ezekowitz MD, Edmiston A, Hossack K, et al. Eight week double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina. Circulation 1989;80 [Suppl II]:I-I268.

14. Thadani U, Wombolt DG, Chesnie BM, et al. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris: a parallel dose-response, placebo-controlled study. Am Heart J 1989;118:1135.

15. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: na interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. Am Heart J 1989;118:1128-1130.

16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. 2000;102(13):1503-10.

Fls 9472
Proc. Nº 023/2023
Ass.

17. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. 1996; 335(15):1107-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O anlodipino é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

1. o anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

2. o mecanismo de ação também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante o intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1mm de depressão no segmento ST, diminui tanto a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípides plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21L/kg. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.

Os estudos *in vitro* demostraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação/Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são obtidos após 7 a 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos, com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* tende a estar diminuído, resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Fls 9473
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dados de segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da fertilidade

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5mg/kg/dia, não demonstraram nenhuma evidência de carcinogenicidade. A dose mais alta (similar no caso de camundongos, e o dobro* no caso ratos, à dose clínica máxima recomendada de 10mg na base de mg/m²) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para humanos de 10mg na base de mg/m²).

*baseada em um paciente com peso de 50kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **besilato de anlodipino** é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas* ou a qualquer componente da fórmula.

*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio diidropiridino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, classes III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Uso em Pacientes na Insuficiência Hepática

Assim como com todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não foram estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais, a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose 50 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Consequentemente, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto. Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com anlodipino (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

A experiência em seres humanos indica que o anlodipino é transferido para o leite materno humano. A proporção da concentração média de anlodipino de leite/plasma em 31 mulheres lactantes com hipertensão induzida pela gravidez foi de 0,85 após a administração de anlodipino numa dose inicial de 5mg uma vez por dia, que foi ajustada conforme necessário (dose diária média e dose diária ajustada por peso corporal: 6 mg e 98,7mcg/kg, respectivamente). A dose diária estimada de anlodipino no lactente através do leite materno foi de 4,17mcg/kg.

O besilato de anlodipino é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fls 9474
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas

A experiência clínica com anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

sinvastatina: a coadministração de múltiplas doses de 10mg de anlodipino com 80mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes utilizando anlodipino 20mg diariamente.

Suco de *grapefruit*: a coadministração de 240mL de suco de *grapefruit* com uma dose oral única de anlodipino 10mg em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético no CYP3A4, a enzima primária responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto a administração de anlodipino com *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes resultando em maiores efeitos de redução da pressão sanguínea.

Inibidores de CYP3A4: a coadministração de uma dose diária de 180mg de diltiazem com 5mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensos (69 a 87 anos de idade) resultou em um aumento de 57% na exposição sistêmica do anlodipino. A coadministração de eritromicina a voluntários sadios (18 a 43 anos de idade) não mudou significativamente a exposição sistêmica do anlodipino (22% de aumento na área sob a curva de concentração *versus* tempo [AUC]). Embora a relevância clínica desses achados seja incerta, as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos.

Inibidores fortes da CYP3A4 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do anlodipino por uma extensão superior ao diltiazem. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com inibidores de CYP3A4.

claritromicina: a claritromicina é um inibidor de CYP3A4. Existe um risco maior de hipotensão em pacientes recebendo claritromicina com anlodipino. Recomenda-se observação atenta de pacientes quando o anlodipino for coadministrado com claritromicina.

Indutores de CYP3A4: não há dados disponíveis relacionados ao efeito dos indutores de CYP3A4 sobre o anlodipino. O uso concomitante de indutores de CYP3A4 (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode diminuir as concentrações plasmáticas de anlodipino. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com indutores de CYP3A4.

Nos estudos listados a seguir, não há alterações significativas na farmacocinética tanto do anlodipino quanto da outra droga do estudo, quando os mesmos são coadministrados.

Estudos Especiais: Efeito de Outros Agentes sobre o anlodipino

cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de alumínio/magnésio (antiácido) com uma dose única de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do anlodipino.

Fls 9475
Proc. Nº 023/2023
Ass

sildenafila: uma dose única de 100mg de sildenafila em indivíduos com hipertensão essencial não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafila foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos Especiais: Efeito do anlodipino sobre Outros Agentes

atorvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10mg de anlodipino e 80mg de atorvastatina não resultou em mudança significante nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) da atorvastatina.

digoxina: a coadministração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

etanol (Álcool): dose única e doses múltiplas de 10mg de anlodipino não tiveram efeito significante na farmacocinética do etanol.

varfarina: a coadministração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina da varfarina.

ciclosporina: nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com a ciclosporina e o anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações com exceção dos pacientes com transplante renal. Vários estudos com os pacientes com transplante renal relataram que a coadministração de anlodipino com ciclosporina afeta as concentrações mínimas de ciclosporina desde nenhuma alteração até um aumento médio de 40%. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que recebem anlodipino.

tacrolimo: existe um risco de aumento nos níveis detacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis de tacrolimo no sangue e ajuste da dose do tacrolimo, quando apropriado.

Alvo Mecânico dos Inibidores da rapamicina (mTOR): os inibidores de mTOR, tais como, sirolimo, tensirolimo e everolimo são substratos da CYP3A. O anlodipino é um inibidor fraco da CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores de mTOR, o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores de mTOR.

Medicamentos/interações em teste laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **besilato de anlodipino** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de Validade: 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 físicas e organolépticas:

O **besilato de anlodipino** apresenta- se na forma de comprimido circular plano com vinco e coloração branca.

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 **besilato de anlodipino** deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual de **besilato de anlodipino** é de 5mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 10mg, dependendo da resposta individual do paciente.

Não é necessário ajuste de dose de **besilato de anlodipino** na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)

Uso em Pacientes Idosos

Fls 9476
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os regimes posológicos habituais são recomendados. O **besilato de anlodipino**, usado em doses semelhantes nos pacientes idosos ou jovens, é igualmente bem tolerado.

Uso em Crianças

A eficácia e segurança do **besilato de anlodipino** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide item 5. Advertências e Precauções.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

O **besilato de anlodipino** pode ser empregado nas doses habituais em pacientes com insuficiência renal. Alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar o **besilato de anlodipino** no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O **besilato de anlodipino** é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo controlado envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios do Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Distúrbios Cardíacos	palpitações
Distúrbios Vasculares	rubor
Distúrbios Gastrintestinais	dor abdominal, náuseas
Distúrbios gerais e condições do local de administração	edema, fadiga

Nestes estudos clínicos não foram observados quaisquer tipos de anormalidades clinicamente significantes nos exames laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados na experiência pós-comercialização incluem:

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios Sanguíneo e do Sistema Linfático	leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	hiperglicemia
Distúrbios Psiquiátricos	insônia e humor alterado
Distúrbios do Sistema Nervoso	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor, transtorno extrapiramidal
Distúrbios Visuais	deficiência visual
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	tinido
Distúrbios Vasculares	hipotensão, vasculite

Fls 9477
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinal	tosse, dispneia e rinite
Distúrbios Gastrintestinais	Mudança da função intestinal, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia, hiperidrose, púrpura, descoloração da pele, urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e Tecido Conjuntivo	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Distúrbios Renais e Urinários	polaciúria, distúrbios miccionais, noctúria
Distúrbios Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições do local de administração	astenia, mal estar, dor
Investigações	aumento/redução de peso

Os eventos raramente relatados foram as reações alérgicas, incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como com outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significante na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser útil. Uma hipotensão clinicamente significante devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoramento frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que a anlodipino é altamente ligada às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício.

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fls 9478
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
Registro M.S. nº 1.5423.0207

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

www.geolab.com.br

CNPJ: 03.485.572/0001-04

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/12/2018.

MATERIAL RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/05/2014	0412736/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2014	0412736/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2014	Versão Inicial	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
							1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas		
05/11/2014	0994989/14-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	0994989/14-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30

Fls 3479
Proc. Nº 023/2023
Ass
V.05_03/201

09/03/2017	0379065/17-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	0379065/17-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3.Características Farmacológicas 5.Advertências e Precauções 6.Interações Medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas 10.Superdose	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
30/06/2017	1329642/17-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1329642/17-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	6. Interações Medicamentosas	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
12/06/2018	0469498/18-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2018	0469498/18-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2018	Dizeres Legais	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
22/03/2019	--	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	5.Advertências e Precauções	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30

V.05_03/2019

Fls 9480
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9481
Proc. Nº 023/2023
Ass

BESILATO DE ANLODIPINO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
5mg e 10mg

Geolab

Fls 9482
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

besilato de anlodipino

Medicamento genérico Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 5mg ou 10mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

besilato de anlodipino.....6,95mg*ou 13,90mg**

*equivalente a 5mg de anlodipino.

**equivalente a 10mg de anlodipino .

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

O **besilato de anlodipino** é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Angina Estável Crônica

O **besilato de anlodipino** é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) e/ou ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. O **besilato de anlodipino** pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária[16]

Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudados no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de besilato de anlodipino (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial).*

Fls 9483
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por 3 anos 825 pacientes com doença arterial coronária (DAC) definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (IM) (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica [PAD] >95mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da taxa de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significante (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio (CABG – *coronary artery by-pass graft*), hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significante (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

A eficácia do anlodipino na prevenção de eventos clínicos em pacientes com DAC foi avaliada de forma independente, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 1997 pacientes, a comparação de anlodipino *versus* enalapril para limitar a ocorrência de trombose (CAMELOT). Destes pacientes, 663 foram tratados com anlodipino de 5mg a 10mg e 655 pacientes foram tratados com o placebo, em adição ao tratamento padrão das estatinas, betabloqueadores, diuréticos, e aspirina, por 2 anos. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com anlodipino foi associado com menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de desfechos clínicos significativos no estudo CAMELOT

CAMELOT			
Resultados Clínicos N (%)	**anlodipino** (n = 663)	**Placebo** (n = 655)	**Redução de risco** (valor-p)
Desfecho Cardiovascular Composto*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalização por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularização Coronária	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Definido no estudo CAMELOT como a morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, parada cardíaca com ressuscitação, revascularização coronária, hospitalização por angina de peito, hospitalização por CHF, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou ataque isquêmico transitório (AIT), qualquer diagnóstico das doenças vasculares periféricas doença (DVP) em um sujeito não previamente diagnosticado como tendo DVP ou qualquer admissão para um processo para o tratamento de DVP.

2) O desfecho cardiovascular composta (CV) foi o objetivo primário de eficácia em CAMELOT.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca[17]

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o

Fls 9484
Proc. Nº 023/2023
Ass

anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo placebo-controlado com anlodipino, de acompanhamento de longo prazo (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica preexistente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

Referências

1. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM, et al. Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and tenolol in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12[Suppl 7]:S107-S109.

2. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S76-S78.

3. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S72-S75.

4. Rofman BA. Long term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S94-S97.

5. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S89-S93.

6. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24h blood pressure control with the once daily antagonist amlodipine. Br J Clin Pharmacol 1989;27:359-365.

7. Ram CVS, Kaplan NM, Burris JF, et al. Amlodipine or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: effects on blood pressure and lipids. J Clin Pharmacol 1988:28[Abstract]:913.

8. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. Am J Hypertens 1989;2:537-541.

9. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertens 1989;2:154-157.

10. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S85-S88.

11. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1988;62:518-522.

12. Glasser SP, Wizda West T. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am Heart J 1989;118:1127-1128.

13. Ezekowitz MD, Edmiston A, Hossack K, et al. Eight week double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina. Circulation 1989;80 [Suppl II]:I-I268.

14. Thadani U, Wombolt DG, Chesnie BM, et al. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris: a parallel dose-response, placebo-controlled study. Am Heart J 1989;118:1135.

15. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: na interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. Am Heart J 1989;118:1128-1130.

16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. 2000;102(13):1503-10.

Fls 9485
Proc. Nº 023/2023
Ass

17. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. 1996; 335(15):1107-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O anlodipino é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

1. o anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

2. o mecanismo de ação também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante o intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1mm de depressão no segmento ST, diminui tanto a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípides plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21L/kg. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.

Os estudos *in vitro* demostraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação/Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são obtidos após 7 a 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos, com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* tende a estar diminuído, resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Fls 9486
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dados de segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da fertilidade

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5mg/kg/dia, não demonstraram nenhuma evidência de carcinogenicidade. A dose mais alta (similar no caso de camundongos, e o dobro* no caso ratos, à dose clínica máxima recomendada de 10mg na base de mg/m²) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para humanos de 10mg na base de mg/m²).

*baseada em um paciente com peso de 50kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **besilato de anlodipino** é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas* ou a qualquer componente da fórmula.

*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio diidropiridino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, classes III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Uso em Pacientes na Insuficiência Hepática

Assim como com todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não foram estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais, a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose 50 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Consequentemente, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto. Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com anlodipino (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

A experiência em seres humanos indica que o anlodipino é transferido para o leite materno humano. A proporção da concentração média de anlodipino de leite/plasma em 31 mulheres lactantes com hipertensão induzida pela gravidez foi de 0,85 após a administração de anlodipino numa dose inicial de 5mg uma vez por dia, que foi ajustada conforme necessário (dose diária média e dose diária ajustada por peso corporal: 6 mg e 98,7mcg/kg, respectivamente). A dose diária estimada de anlodipino no lactente através do leite materno foi de 4,17mcg/kg.

O besilato de anlodipino é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fls 9487
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas

A experiência clínica com anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

sinvastatina: a coadministração de múltiplas doses de 10mg de anlodipino com 80mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes utilizando anlodipino 20mg diariamente.

Suco de *grapefruit*: a coadministração de 240mL de suco de *grapefruit* com uma dose oral única de anlodipino 10mg em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético no CYP3A4, a enzima primária responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto a administração de anlodipino com *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes resultando em maiores efeitos de redução da pressão sanguínea.

Inibidores de CYP3A4: a coadministração de uma dose diária de 180mg de diltiazem com 5mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensos (69 a 87 anos de idade) resultou em um aumento de 57% na exposição sistêmica do anlodipino. A coadministração de eritromicina a voluntários sadios (18 a 43 anos de idade) não mudou significativamente a exposição sistêmica do anlodipino (22% de aumento na área sob a curva de concentração *versus* tempo [AUC]). Embora a relevância clínica desses achados seja incerta, as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos.

Inibidores fortes da CYP3A4 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do anlodipino por uma extensão superior ao diltiazem. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com inibidores de CYP3A4.

claritromicina: a claritromicina é um inibidor de CYP3A4. Existe um risco maior de hipotensão em pacientes recebendo claritromicina com anlodipino. Recomenda-se observação atenta de pacientes quando o anlodipino for coadministrado com claritromicina.

Indutores de CYP3A4: não há dados disponíveis relacionados ao efeito dos indutores de CYP3A4 sobre o anlodipino. O uso concomitante de indutores de CYP3A4 (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode diminuir as concentrações plasmáticas de anlodipino. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com indutores de CYP3A4.

Nos estudos listados a seguir, não há alterações significativas na farmacocinética tanto do anlodipino quanto da outra droga do estudo, quando os mesmos são coadministrados.

Estudos Especiais: Efeito de Outros Agentes sobre o anlodipino

cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de alumínio/magnésio (antiácido) com uma dose única de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do anlodipino.

Fls 9488
Proc. Nº 023/2023
Ass.

sildenafila: uma dose única de 100mg de sildenafila em indivíduos com hipertensão essencial não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafila foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos Especiais: Efeito do anlodipino sobre Outros Agentes

atorvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10mg de anlodipino e 80mg de atorvastatina não resultou em mudança significante nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) da atorvastatina.

digoxina: a coadministração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

etanol (Álcool): dose única e doses múltiplas de 10mg de anlodipino não tiveram efeito significante na farmacocinética do etanol.

varfarina: a coadministração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina da varfarina.

ciclosporina: nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com a ciclosporina e o anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações com exceção dos pacientes com transplante renal. Vários estudos com os pacientes com transplante renal relataram que a coadministração de anlodipino com ciclosporina afeta as concentrações mínimas de ciclosporina desde nenhuma alteração até um aumento médio de 40%. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que recebem anlodipino.

tacrolimo: existe um risco de aumento nos níveis detacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis de tacrolimo no sangue e ajuste da dose do tacrolimo, quando apropriado.

Alvo Mecânico dos Inibidores da rapamicina (mTOR): os inibidores de mTOR, tais como, sirolimo, tensirolimo e everolimo são substratos da CYP3A. O anlodipino é um inibidor fraco da CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores de mTOR, o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores de mTOR.

Medicamentos/interações em teste laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **besilato de anlodipino** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de Validade: 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 físicas e organolépticas:

O **besilato de anlodipino** apresenta- se na forma de comprimido circular plano com vinco e coloração branca.

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 **besilato de anlodipino** deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual de **besilato de anlodipino** é de 5mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 10mg, dependendo da resposta individual do paciente.

Não é necessário ajuste de dose de **besilato de anlodipino** na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)

Uso em Pacientes Idosos

Fls 9489
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os regimes posológicos habituais são recomendados. O **besilato de anlodipino**, usado em doses semelhantes nos pacientes idosos ou jovens, é igualmente bem tolerado.

Uso em Crianças

A eficácia e segurança do **besilato de anlodipino** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide item 5. Advertências e Precauções.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

O **besilato de anlodipino** pode ser empregado nas doses habituais em pacientes com insuficiência renal. Alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar o **besilato de anlodipino** no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O **besilato de anlodipino** é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo controlado envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios do Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Distúrbios Cardíacos	palpitações
Distúrbios Vasculares	rubor
Distúrbios Gastrintestinais	dor abdominal, náuseas
Distúrbios gerais e condições do local de administração	edema, fadiga

Nestes estudos clínicos não foram observados quaisquer tipos de anormalidades clinicamente significantes nos exames laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados na experiência pós-comercialização incluem:

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios Sanguíneo e do Sistema Linfático	leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	hiperglicemia
Distúrbios Psiquiátricos	insônia e humor alterado
Distúrbios do Sistema Nervoso	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor, transtorno extrapiramidal
Distúrbios Visuais	deficiência visual
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	tinido
Distúrbios Vasculares	hipotensão, vasculite

Fls 9490
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinal	tosse, dispneia e rinite
Distúrbios Gastrintestinais	Mudança da função intestinal, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia, hiperidrose, púrpura, descoloração da pele, urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e Tecido Conjuntivo	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Distúrbios Renais e Urinários	polaciúria, distúrbios miccionais, noctúria
Distúrbios Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições do local de administração	astenia, mal estar, dor
Investigações	aumento/redução de peso

Os eventos raramente relatados foram as reações alérgicas, incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como com outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significante na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser útil. Uma hipotensão clinicamente significante devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoramento frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que a anlodipino é altamente ligada às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício.

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fls 9491
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0207

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

www.geolab.com.br

CNPJ: 03.485.572/0001-04

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/12/2018.



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/05/2014	0412736/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2014	0412736/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2014	Versão Inicial	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
							1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas		
05/11/2014	0994989/14-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	0994989/14-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30

V.05_07/2019

Fls 9492
Proc. Nº 023/2023
Ass

09/03/2017	0379065/17-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	0379065/17-7	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3.Características Farmacológicas 5.Advertências e Precauções 6.Interações Medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas 10.Superdose	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
30/06/2017	1329642/17-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1329642/17-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	6. Interações Medicamentosas	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
12/06/2018	0469498/18-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2018	0469498/18-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2018	Dizeres Legais	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
22/03/2019	--	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	5.Advertências e Precauções	VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30

Fls 9493
Proc. Nº 023/2023
Ass
V.05_03/2019

Fls 9494
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Atenolol

Prati-Donaduzzi

Comprimido

25 mg, 50 mg e 100 mg

prati donaduzzi

Fls 9495
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
atenolol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999
APRESENTAÇÕES
Comprimido de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagem com 30, 160, 200, 280, 300, 400, 600 ou 800 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 25 mg contém:
atenolol.....25 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: carbonato de magnésio, amido, laurilsulfato de sódio, gelatina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 50 mg contém:
atenolol.....50 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: carbonato de magnésio, amido, laurilsulfato de sódio, gelatina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 100 mg contém:
atenolol.....100 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: carbonato de magnésio, amido, laurilsulfato de sódio, gelatina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado para: controle da hipertensão arterial; controle da angina pectoris; controle de arritmias cardíacas; tratamento do infarto do miocárdio; intervenção precoce e tardia após infarto do miocárdio.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hipertensão
Os efeitos clássicos de fármacos betabloqueadores são amplos e efetivamente usados para iniciar o tratamento da hipertensão em homens adultos e mulheres de qualquer idade. Betabloqueadores são recomendados pelos grupos de trabalho da Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS), o Comitê Nacional de Detecção, Avaliação e tratamento da Hipertensão arterial (JNC) nos Estados Unidos e as regras conjuntas da Organização Mundial de Saúde e Sociedade Internacional de Hipertensão (OMS/ISH).
Betabloqueadores estão sendo adequados e extensivamente testados em estudos de mortalidade de longo prazo. Estudos recentes com atenolol têm confirmado consistentemente os benefícios na redução da pressão arterial na população com mais de 60 anos de idade. Esses estudos também indicam que o atenolol reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Coope J, Warrender TS. British Medical Journal (1986); 293: 1145; SHEP Cooperative Research Group. Journal American Medical Association (1991); 265: 3255; Dahlof B *et al.* Lancet (1991); 388 (8778): 1281; MRC Working Party. British Medical Journal (1992); 304: 405). Esses estudos indicam que o atenolol reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC).
Muitos investigadores são de opinião de que, quando dados em doses equipotentes, todos os betabloqueadores são igualmente eficazes no tratamento da hipertensão. Uma ampla revisão da literatura mundial (Mc Ainsh J, Davis JM e Cruickshank JM. Acta Therapeutical (1992); 18 (4): 373) examinou a capacidade de diferentes tipos de betabloqueadores em abaixar a pressão arterial e comparou o efeito anti-hipertensivo do atenolol com outras terapias.
Pelo agrupamento dos resultados da maioria dos estudos controlados e aleatorizados, envolvendo mais de 3.000 pacientes, foi demonstrado que atenolol diminui a pressão arterial sistólica mais significativamente do que o propranolol, metoprolol e oxiprenolol ($p<0,01$) e pressão arterial diastólica mais significativamente do que o propranolol, metoprolol, oxiprenolol, pindolol ($p<0,01$), acebutolol e labetolol ($p<0,05$).
A maioria dos estudos incluídos na pesquisa foi de alta qualidade e foram utilizadas dosagens apropriadas. Não existem diferenças significantes na pressão arterial de repouso entre atenolol e antagonistas de cálcio. Os inibidores da ECA, enalapril e lisinopril, diminuíram a pressão arterial sistólica de repouso em um maior grau que o atenolol, mas o contrário é verdadeiro para o captopril.
Recentemente, uma avaliação pelo Grupo de Estudo Prospectivo do Diabético (UK Prospective Diabetes Study Group - UKPDS 38 e 39) do atenolol em pacientes hipertensos com diabetes tipo II, demonstrou outros benefícios na terapia anti-hipertensiva sob condições mais estreitas (pressão arterial < 150-185 mmHg), na prevalência de micro e macro angiopatias com monitoração em um período de 9 anos.

prati donaduzzi
Fls 9496
Proc. Nº 023/2023
Ass

Angina

Uma ampla revisão da literatura mundial (Mc Ainsh J, Davis JM e Cruickshank JM. Acta Therapeutical (1992); 18 (4): 373) comparou a eficácia do atenolol com outras classes de fármacos para terapia antianginosa. A revisão incluiu mais de 1.000 pacientes, a maioria de estudos duplo-cego randomizados. O atenolol foi benéfico para ambas as variáveis, subjetivas (ataque de angina ou consumo de gliceril trinitrato) e objetivas (teste de esforço), e foi considerado ao menos tão bom quanto outros betabloqueadores e outras classes de fármacos para angina estável e instável. Os resultados do estudo bem controlado de isquemia silenciosa com atenolol (Pepine CJ *et al.* Circulation (1994); 90(2): 762), sugeriram um efeito benéfico do tratamento com atenolol em pacientes com isquemia monitorada por eletrocardiograma ambulatorial (AECG). O atenolol reduziu incidentes de relatos de isquemia e melhorou incidentes de sobrevivência livre de eventos.

Arritmias cardíacas

Como com outros betabloqueadores, o atenolol está indicado para o tratamento de arritmias, inicialmente por via endovenosa e com a manutenção por via oral. Dados publicados mostraram que o atenolol é no mínimo tão eficiente quanto outros fármacos da mesma classe antiarrítmica, para tratamento de arritmias supraventriculares, fibrilação atrial e "flutter" atrial. A capacidade de reduzir arritmias ventriculares em infarto do miocárdio agudo é também bem reconhecida (Yusuf S, Sleight P, Rossi P *et al.* Circulation (1983); 67 (6) Part II). Embora betabloqueadores tenham uma função limitada no tratamento geral de taquiarritmias ventriculares com risco de vida, foram descritos sucessos com atenolol (Moore VE, Cruickshank JM (1992) Beta-blockers and Cardiac Arrhythmias. Editor: Deedwania PC, 181).

Infarto do miocárdio

As bases da indicação "intervenção precoce após infarto do miocárdio agudo" foram estudadas no estudo Oxford-Wythenshawe (Yusuf S, Sleight P, Rossi P *et al.* Circulation (1983); 67 (6) Part II) que mostrou reduções significativas nas dimensões do infarto, arritmia e dor no peito após uso de atenolol i.v.. Esses achados foram concretizados pelo ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival - Primeiro Estudo Internacional de Sobrevivência ao Infarto) em estudos envolvendo mais de 16.000 pacientes com infarto do miocárdio. O atenolol mostrou uma significativa redução na mortalidade (1 para 200 pacientes tratados) durante uma média de 7 dias de tratamento. A aplicação da indicação da intervenção tardia após infarto agudo do miocárdio foi baseada em uma revisão das publicações de dados de uso de betabloqueadores a longo prazo após suspeita de infarto do miocárdio. Embora os dados com uso de atenolol sejam muito limitados, a propriedade importante do bloqueio dos receptores beta-1 para a eficácia sugere que os betabloqueadores reduzem a mortalidade em 25-30% como foi observado com agentes não seletivos (propranolol e timolol) e beta-seletivos (metoprolol). O benefício era maior, quanto maior fosse a redução da frequência cardíaca de repouso (Kjerkshus JK. American Journal Cardiology (1986); 57: 43F). Isto mostra que esses tratamentos salvam vidas (Yusuf S, Peto R, Lewis J. Prog Cardiovas Disease (1985); XXVII (5): 335; Lancet 1982;1 (8282): 1159).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo (isto é, age preferencialmente sobre os receptores adrenérgicos beta-1 do coração), no entanto, a seletividade diminui com o aumento da dose. O atenolol não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Assim como outros betabloqueadores, o atenolol possui efeitos inotrópicos negativos, portanto, é contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada. Como ocorre com outros agentes betabloqueadores, o mecanismo de ação do atenolol no tratamento da hipertensão não está completamente elucidado.

É provável que a ação do atenolol na redução da frequência e contractilidade cardíacas faça com que ele se mostre eficaz na eliminação ou redução dos sintomas de pacientes com angina. É improvável que quaisquer propriedades adicionais do S-(-)-atenolol, em comparação com a mistura racêmica, originem efeitos terapêuticos diferentes. Atenolol é efetivo e bem tolerado na maioria das populações étnicas, apesar da possibilidade de sua resposta ser menor em pacientes negros. Atenolol é compatível com diuréticos, outros agentes anti-hipertensivos e agentes antianginosos.

Farmacocinética

A absorção do atenolol após administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40-50%), com picos de concentração plasmática ocorrendo de 2 a 4 horas após a administração. Os níveis sanguíneos do atenolol são consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo, e mais de 90% de atenolol absorvido alcança a circulação sistêmica na forma inalterada. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 6 horas, mas pode se elevar na presença de insuficiência renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação. O atenolol penetra muito pouco nos tecidos devido a sua baixa solubilidade lipídica, e sua concentração no tecido cerebral é baixa. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%). Atenolol é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária. Essa simplicidade de dose facilita a adesão do paciente ao tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

O atenolol é uma substância na qual adquiriu-se uma extensa experiência clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento, assim como outros betabloqueadores, não deve ser usado nas seguintes situações: conhecida hipersensibilidade ao atenolol ou aos outros componentes da fórmula, bradicardia, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbios graves da circulação arterial periférica, bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau, síndrome do nodo sinusal, feocromocitoma não tratado, insuficiência cardíaca descompensada.

Fls 9497
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As precauções e advertências apresentadas a seguir devem ser consideradas para o atenolol, assim como para outros betabloqueadores.
Embora contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada, atenolol pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca tenham sido controlados. Deve-se tomar cuidado com pacientes cuja reserva cardíaca esteja diminuída.
Atenolol pode aumentar o número e a duração dos ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal, devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada por receptores alfa sem oposição. Uma vez que o atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo, seu uso pode ser considerado, embora se deva ter o máximo de cautela. Embora contraindicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica, este medicamento também pode agravar distúrbios menos graves da circulação arterial periférica. Atenolol deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução.
Atenolol pode modificar a taquicardia da hipoglicemia e pode mascarar os sinais de tireotoxicose. Como resultado da ação farmacológica, atenolol poderá reduzir a frequência cardíaca. Nos raros casos em que um paciente tratado desenvolver sintomas que possam ser atribuíveis a uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.
Este medicamento não deve ser descontinuado abruptamente em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica. Atenolol pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Estes pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações alérgicas. Atenolol pode causar um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos.
Uma vez que o atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo, seu uso pode ser considerado, embora se deva ter o máximo de cautela. Se ocorrer aumento da resistência das vias aéreas, o atenolol deve ser descontinuado e, se necessário, deve ser administrada terapia broncodilatadora (por exemplo: salbutamol). Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, com insuficiência renal e nas diferentes indicações, vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR.**
O uso desta medicação associada à terapia convencional pós infarto agudo do miocárdio pode aumentar a ocorrência de casos de embolia pulmonar.
Após a interrupção abrupta de certos agentes bloqueadores beta, ocorreram exacerbações da angina de peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio e arritmias ventriculares.
Como ocorre com outros betabloqueadores, quando é planejada a interrupção do atenolol, os pacientes devem ser cuidadosamente observados e aconselhados a minimizar a atividade física, sendo aconselhada a retirada da droga de forma gradual até a sua interrupção total.
O paciente não deve interromper o tratamento sem a orientação do médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que o uso de atenolol resulte em comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, deve ser levado em consideração que ocasionalmente pode ocorrer tontura ou fadiga.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenolol atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Não foram realizados estudos sobre o uso de atenolol no primeiro trimestre e a possibilidade de danos fetais não pode ser excluída. Atenolol tem sido utilizado sob supervisão cuidadosa para o tratamento de hipertensão no terceiro trimestre. A administração de atenolol a gestantes para o controle da hipertensão de leve a moderada foi associada a retardo no crescimento intrauterino. O uso de atenolol em mulheres que estejam grávidas ou que possam engravidar requer que os benefícios antecipados sejam avaliados contra os possíveis riscos, particularmente no primeiro e no segundo trimestres de gravidez.
Há acúmulo significativo de atenolol no leite materno. Os neonatos nascidos de mães em uso de atenolol, durante a gravidez ou na amamentação, podem apresentar risco de hipoglicemia e bradicardia. Deve-se ter cuidado quando atenolol é administrado durante a gravidez ou para mulheres que estejam amamentando.

Crianças

Não há experiência clínica em crianças, por esta razão, não é recomendado o uso de atenolol em crianças.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento destes efeitos, particularmente em pacientes com função ventricular comprometida e/ou anormalidades de condução sinoatrial ou atrioventricular. Isso pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas substâncias deve ser administrada intravenosamente antes da descontinuação da outra por 48 horas. A terapia concomitante com di-hidropiridinas, como por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca latente. A associação de glicosídeos digitálicos com betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular. Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Se estas substâncias forem coadministradas, o betabloqueador deve ser descontinuado vários dias antes da retirada da clonidina. Se for necessário

Fls 9498
Proc. Nº 023/2023
Ass

Eliminação
Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais
Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada, há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do "clearance' plasmático e renal.
Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do "clearance" plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.
Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do "clearance" plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Cetoprofeno cápsulas não deve ser utilizado nos seguintes casos:
- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (ver item "9. Reações Adversas").
- Pacientes com úlcera péptica/hemorrágica, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrintestinal, relacionada ao uso de AINEs.
- Pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorrágica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Embora os AINEs possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINEs no sistema nervoso central e/ou renal.
As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Reações gastrintestinais
Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (ver item "6. Interações Medicamentosas).
Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINEs durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.
Reações cardiovasculares
Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto aspirina), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).
Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto aspirina), para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).
Reações cutâneas
Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINEs. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):
Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como cetoprofeno Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente DRESS, mas não exclusivamente, apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de cetoprofeno e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes
Cetoprofeno pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando cetoprofeno é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.
Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.
Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

Fls 9499
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso de AINEs, incluindo cetoprofeno, por volta da 20ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.
O oligoidrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligoidrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguinotransfusão ou diálise.
Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 20ª semana e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de cetoprofeno à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com cetoprofeno se estender além de 48 horas.
Interrompa cetoprofeno se ocorrer oligoidrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver seção "Gravidez e Lactação").

Gravidez e Lactação
O uso de AINEs pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINEs.
Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação
Não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.
Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.
O uso de AINEs, incluindo cetoprofeno, com cerca da 20ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal (ver seção "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Durante o terceiro trimestre da gestação
Todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco de gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Lactação
Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais
Idosos
É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.
A frequência das reações adversas aos AINEs é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.
Crianças
A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno cápsulas em crianças não foram estabelecidas.
Outros grupos de risco
Deve-se ter cautela quando cetoprofeno for administrado em pacientes com histórico de doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.
No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.
Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINEs.
Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.
Pode ocorrer hipercalemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalemia (ver item "6. Interações Medicamentosas). Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Associações medicamentosas não recomendadas
- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2) e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes: aumento do risco de sangramento.
    - Heparina;
    - Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
    - Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
    - Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
    - Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.

Fls 9500
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção pelos rins, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINEs.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu "clearance" renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções
- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima): o risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (ver item "5. Advertências e Precauções").
- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (ver item "5. Advertências e Precauções").
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido à diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (ver item "5. Advertências e Precauções").
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.
- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.
- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrintestinal, perfuração e hemorragia (ver item "5. Advertências e Precauções").
- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o "clearance" renal dos glicosídeos cardíacos.
- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.
- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

Associações medicamentosas a serem consideradas
- Agentes anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo, por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINEs.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o "clearance" plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrintestinal.

Alimentos
O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório
O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17- hidroxicorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: cápsula n° 3 de corpo cinza e tampa azul, contendo pó branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
As cápsulas devem ser ingeridas sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), de preferência, durante ou logo após as refeições.

Cetoprofeno Cápsulas 50 mg: 2 cápsulas, 2 vezes ao dia; ou 1 cápsula, 3 vezes ao dia.
Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Populações especiais
- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno cápsulas em crianças ainda não foram estabelecidas.
- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (ver item "5. Advertências e Precauções" e item "3 Características Farmacológicas").

Fls 9501
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (ver item "5. Advertências e Precauções" e item "3 Características Farmacológicas").

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático
-Rara: anemia hemorrágica
-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.
Distúrbios no sistema imune
- Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos
- Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso
- Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.
- Rara: parestesia.
- Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia, vertigem.

Distúrbios visuais
- Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (ver item "5. Advertências e Precauções").

Distúrbios auditivos e do labirinto
- Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos
- Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

Distúrbios vasculares
- Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
- Rara: asma.
- Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs.

Distúrbios gastrintestinais
- Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
- Rara: estomatite, úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares
- Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos
- Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada e e Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS).

Distúrbios renais e urinários
- Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes de função renal.

Distúrbios gerais
- Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição
- Desconhecida: hiponatremia, hipercalemia (ver item "5. Advertências e Precauções" e item "6. Interações Medicamentosas").

Investigações
- Rara: ganho de peso.

Fls 9502
Proc. Nº 023/2023
Ass

Infecções e infestações
- Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (ver item "5. Advertências e Precauções").

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento
Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente. Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1462

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

OU

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conjunto 11, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981.0007-03
Indústria Brasileira

OU

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

OU

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Fls 9503
Proc. Nº 023/2023
Ass

Trecho 1, Conjunto 11, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981.0007-03
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/09/2022

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 do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/2022	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP VPS	Cápsula dura 50 mg
07/04/2022	1590655/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais 5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VP VPS	Cápsula dura 50 mg
09/06/2021	2229815/21-1	10459 GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	19/11/2020	4077427/20-9	10488 – GENÉRICO – Registro de Medicamento – CLONE	10/05/2021	Versão inicial	VP VPS	Cápsula dura 50 mg

Fls 9504
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 3505
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPOFARMA

HYCIMET®

cimetidina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

150 mg/mL

Fls 9506
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYCIMET®

cimetidina 150 mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 150mg/mL Caixa com 100 ampolas de 2 mL

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL solução injetável contém:

cimetidina .....150 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de distúrbios do trato gastrintestinal superior nos quais a redução da secreção gástrica, a obtenção da remissão e a prevenção da recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático como no tratamento agudo da úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, úlcera de boca anastomática e pós-cirúrgica, úlcera péptica recorrente e esofagite péptica; no controle de condições hipersecretórias patológicas, como na síndrome de Zollinger-Ellison, na mastocitose sistêmica, adenomas endócrinos múltiplos, síndrome pós-operatória de intestino curto, hipersecreção idiopática; na prevenção de úlceras de estresse em pacientes gravemente enfermos e de alto risco, e também como medida de apoio no controle de hemorragia devido a úlceras pépticas ou erosões do trato gastrintestinal superior, nos pacientes sob anestesia geral, e, inclusive, em mulheres submetidas a cesarianas, a cimetidina reduz a acidez e o volume das secreções gástricas, diminuindo o risco de dano pulmonar promovido pela aspiração do conteúdo gástrico; tratamento em curto prazo dos sintomas de condições dispépticas caracterizadas por dor abdominal superior, particularmente quando relacionadas com as refeições e quando não se consegue identificar qualquer causa orgânica; e prevenção de recidiva de úlceras gástricas e duodenais, em particular naqueles pacientes com história de recidivas ou complicações frequentes, assim como em pacientes com patologias concomitantes que possam tornar a cirurgia um risco maior do que o habitual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cimetidina demonstrou eficácia no tratamento da úlcera duodenal em 88% dos pacientes quando utilizado em duas doses diárias de 400mg por oito semanas. Nas formas grau I da esofagite péptica a dose de 800mg duas vezes ao dia atinge eficácia de 72 a 92%.

Fls 9507
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas

ZATERKA, S. et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. Dig Dis Sci, v.36, n.10, p.1377-1383, out. 1991.

TYTGAT, G. N. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials. Gastroenterology, v.99, n.3, p. 629-634, set.1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: A cimetidina é um antagonista de receptores H2, sendo, portanto, estruturalmente semelhante à histamina. Corresponde quimicamente à N-ciano-N'-metil-N"-[2-[[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]tio]etil] guanidina.
A cimetidina atua através de inibição competitiva com a histamina pelos receptores H2 das células parietais. Dessa forma, inibe a secreção gástrica basal, estimulada por alimentos, betazol, pentagastrina, cafeína e insulina, reduzindo o volume e a acidez da secreção. A cimetidina não reduz a secreção da pepsina, mas sua produção total fica reduzida como efeito exercido sobre o volume das secreções gástricas. Além de apresentar efeito antissecretor, a cimetidina apresenta ação citoprotetora, auxiliando na manutenção da integridade da mucosa gástrica.
Mesmo após tratamento prolongado com cimetidina, a suspensão da terapia não promove rebote ácido. Por não apresentar propriedades colinérgicas ou anticolinérgicas, a cimetidina não interfere com a motilidade gastrintestinal.
Propriedades Farmacocinéticas: A cimetidina apresenta volume de distribuição de 1 l/kg e encontra-se fracamente ligado às proteínas plasmáticas, aproximadamente 20%. Atravessa a barreira placentária.
A administração da solução injetável de cimetidina permite que o fármaco aumente sua biodisponibilidade, pois evita que este sofra metabolismo hepático de primeira passagem. O tempo médio de eliminação da cimetidina é de 2 a 3 horas, embora sofra metabolismo hepático passando a sulfóxido e hidroximetilcimetidina, grande parte é excretada na urina sem ser metabolizada. Desta forma, a insuficiência renal exige redução na dosagem deste fármaco, pois pode aumentar a meia vida plasmática. É também excretado no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A cimetidina é contraindicado para mulheres grávidas ou no período de lactação, para pessoas asmáticas ou com doença cardíaca, nos casos de úlcera gástrica maligna e à pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer outro componente da fórmula.
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

Antes da instituição de terapia para úlcera gástrica com cimetidina, deve-se excluir a possibilidade de malignidade da lesão, uma vez que os sintomas podem ser mascarados pelo uso da cimetidina.
O uso de antagonistas dos H2 favorece o desenvolvimento de bactérias no trato gastrintestinal devido à diminuição da acidez gástrica.
Pacientes portadores de insuficiência renal podem apresentar aumentos na concentração plasmática de cimetidina, aumentando o risco de reações adversas, principalmente sobre o sistema nervoso central (SNC).
Pacientes que apresentam patologias graves e que usam concomitantemente a cimetidina com outros fármacos conhecidamente redutores da contagem de células sanguíneas são mais propensos a apresentarem redução na contagem leucocitária, inclusive agranulocitose.
Foram descritos estados confusionais reversíveis com o uso de antagonistas dos receptores H2, porém mais comumente em pacientes idosos e/ou gravemente enfermos, portadores de insuficiência renal ou síndrome de sofrimento cerebral. Estes estados confusionais normalmente desaparecem nas primeiras 24 horas após suspensão do tratamento.

Fls 9308
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os pacientes idosos não apresentaram divergências quanto às reações adversas e posologia em relação aos pacientes mais jovens. Portanto, não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos com funções renal e hepática normais.
Outros pacientes com problemas renais ou hepáticos devem passar por uma avaliação risco/benefício, pelo médico.
Até o momento a experiência com o uso de cimetidina em pacientes grávidas é limitada e dados adequados sobre o uso durante a lactação humana não são disponíveis. Porém, sabe-se que a cimetidina atravessa a barreira placentária e é encontrada em altas concentrações no leite materno. Assim, a cimetidina não deve ser usada durante a gravidez e lactação.
Categoria de risco na gravidez: Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A cimetidina inibe o metabolismo hepático de várias drogas que se ligam ao citocromo P450, além de diminuir a absorção de outras, podendo ocorrer interações como:
- Cetoconazol, digoxina, fluconazol, indometacina, tetraciclina e sais de ferro: Pode ter sua absorção reduzida, portanto a cimetidina deve ser administrada pelo menos 2 horas após a administração destas drogas.
- Antidepressivos tricíclicos, xantinas, benzodiazepina, bloqueador de canal de cálcio, cafeína, carbamazepina, cloroquina, fenitoína, lidocaína, metronidazol, propranolol, teofilina e varfarina: Devido a cimetidina inibir a atividade do citocromo P450, ocorre um decréscimo no metabolismo desses fármacos, o que pode provocar eliminação retardada ou aumento da concentração sanguínea, podendo exacerbar a ação e reações adversas.
- Anticoagulantes: Recomenda-se a monitorização do tempo de protrombina, podendo ser necessário ajuste de dose.
- Fenitoína e teofilina: Pode haver aumento no risco de ataxia devido ao aumento da concentração desses fármacos no sangue. Um ajuste posológico pode ser necessário.
- Metoprolol e propranolol: Deve-se realizar monitorização da pressão sanguínea.
- Nifedipino: Possui sua ação hipotensora potencializada.
A cimetidina não apresenta interações clinicamente significativas com os betabloqueadores. Têm sido relatadas interações de mínimo valor clínico com o diazepam e o clordiazepóxido. Não há interação significante entre cimetidina e os benzodiazepínicos que são metabolizados por glicuronidação, como é o caso do oxazepam e do lorazepam. Pode provocar aumento de reações adversas de analgésicos narcóticos.
Alterações em exames laboratoriais: foram relatados aumentos da creatinina plasmática que não progrediram com a manutenção da terapia e desapareceram ao seu final. Também foram observadas elevações das transaminases séricas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelo.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
- Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
- Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.

Fls 9509
Proc. Nº 023/2023
Ass.

- Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.
Fazer a higiene rigorosa com álcool no local da aplicação.
Via intramuscular: Aplicar no quadrante superior externo da região glútea; conforme a figura.



A agulha deve ser posicionada perpendicularmente à pele e introduzida profundamente no músculo.
Áreas de tecido adiposo abundante devem ser evitadas, pois o medicamento não deve ser aplicado na região subcutânea.
Após a introdução da agulha é obrigatória a aspiração do êmbolo, para certificar-se de que não houve perfuração de vaso sanguíneo. Se for aspirado sangue, ou se ocorrer dor intensa, interromper imediatamente a aplicação. A aplicação deve ser feita lentamente.

Adultos:
Via intramuscular: Administrar 300mg de cimetidina (1 ampola), a cada 4 a 6 horas.
Via intravenosa: Para infusão intermitente, administrar 300mg do medicamento diluído em 100mL de solução intravenosa compatível e infundir por um período mínimo de 30 minutos.
A dose diária total não deve ser maior que 2400mg (8 ampolas). Para a infusão contínua, administrar 300mg do medicamento diluído em 100mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%. A velocidade de infusão não deve ser superior a 75mg/h, durante 24 horas. A dose total diária não deve ser maior que 2400mg. Para injeção simples diluir 300mg do fármaco em até 20mL de uma solução intravenosa compatível e administrar lentamente por no mínimo 2 minutos. A dose diária é de 800mg a 1600mg, em doses divididas.
Anestesia geral: Na prevenção da pneumonia por aspiração, administrar 300mg da droga, preferencialmente por via intramuscular, uma hora antes da indução da anestesia. Nas cirurgias prolongadas, repetir a administração a cada 4 horas.
A cimetidina é compatível com as seguintes soluções intravenosas: cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5% e 10% e Ringer com lactato. Nestas soluções, a cimetidina se mantém estável por uma semana, em temperatura ambiente.

Pacientes com insuficiência renal: As doses de cimetidina estão relacionadas com o clearance renal. O ajuste posológico está descrito na tabela abaixo:

Clearance de creatinina (mg/mL)	Posologia (cimetidina)
0 a 15	200 mg, 2 vezes ao dia
15 a 30	200 mg, 3 vezes ao dia
30 a 50	200 mg, 4 vezes ao dia
>50	Posologia normal

Crianças:
Recém-nascidos: Administrar 10 a 15mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas.
Menores de 1 ano: Administrar 20mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas.
De 1 a 12 anos: Administrar 20 a 25mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante o tratamento com cimetidina foram relatadas algumas reações adversas. As mais frequentes, mesmo que tenha sido relatado um número reduzido de casos, foram: diarreia leve e transitória, cansaço, tontura e instabilidade e erupções cutâneas, algumas vezes graves.
Outras reações adversas como ginecomastia e galactorreia (que podem permanecer durante o tratamento ou desaparecer após seu término). Os antagonistas dos receptores H2 podem afetar a hematimetria, foram descritos casos de redução na contagem leucocitária, inclusive agranulocitose, trombocitopenia e raros casos de anemia aplástica. Também têm sido raramente relatadas: anafilaxia, confusão mental,

Fls 9510
Proc. Nº 023/2023
Ass

alucinação, depressão, hepatite, febre, nefrite intersticial, pancreatite, bradicardia sinusal, taquicardia, bloqueio cardíaco e vasculite de hipersensibilidade, sendo que a maioria destes casos os pacientes apresentavam alguma outra patologia grave, insuficiência renal ou hepática, síndrome de sofrimento cerebral ou recebiam tratamento com outras drogas. Essas reações tendem a desaparecer após a suspensão do tratamento.
A injeção intramuscular de cimetidina pode provocar dor leve e transitória no local da aplicação.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem aguda com até 20 gramas foi observada, mas sem nenhum efeito prejudicial significante. Estudos vêm demonstrando, que ao se utilizar doses experimentais elevadas, a respiração artificial pode ser benéfica. Como não existe antídoto específico para intoxicação por cimetidina, o tratamento indicado é sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0025

Farm. Resp.: 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

C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/12/2013	1076102/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2013	1076102/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2013	Inclusão inicial de texto de bula	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
18/11/2015	1006307/15-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	18/11/2015	1006307/15-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	18/11/2015	-Alteração dos dizeres legais e adequação a formatação. Alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
09/07/2018	0546680/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2018	0546680/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2018	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 29/06/2017	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
26/02/2020	0582999/20-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2020	0582999/20-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2020	Atualização dos dizeres legais	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 9511
PROCV Nº 023/2023

27/11/2020	4189329/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	4189329/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	Alteração Bula Profissional	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
04/03/2021	*será gerado após peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	*será gerado após peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	Alteração dizeres legais	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 9512
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor

Fls 9513
Proc. Nº 023/2023
Ass

fosfato de clindamicina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

150 mg/mL

hipolabor

Fls 9514
Proc. Nº 023/2023
Ass

fosfato de clindamicina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
Fosfato de clindamicina

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:
150 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 4mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE) • USO INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO:
COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
fosfato de clindamicina correspondente a 150 mg de clindamicina base
Veículo q.s.p.....1 mL
(edetato dissódico, álcool benzílico, hidróxido de sódio, ácido cloridrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fosfato de clindamicina solução injetável é indicado para o tratamento de infecções causadas por variedades susceptíveis dos seguintes micro-organismos sensíveis à clindamicina: estreptococos e estafilococos: infecções do trato respiratório superior, infecções da pele e dos tecidos moles, septicemia; pneumococos: infecções do trato respiratório superior e inferior; bactérias anaeróbicas: infecções do trato respiratório inferior, tais como empiema, pneumonite anaeróbica e abscessos pulmonares; infecções da pele e dos tecidos moles; septicemia; infecções intra-abdominais, tais como peritonite e abscesso intra-abdominal (tipicamente resultantes de micro-organismos anaeróbicos residentes no trato gastrintestinal normal); infecções da pelve e do trato genital feminino, tais como endometrite, abscessos tubo-ovarianos não gonocócicos, celulite pélvica, infecção vaginal pós-cirúrgica e doença inflamatória pélvica (DIP), quando associado a um antibiótico apropriado de espectro Gram-negativo aeróbico. O fosfato de clindamicina é indicado no tratamento em infecções dentárias causadas por micro-organismos susceptíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Infecções de trato respiratório superior: no tratamento de tonsilites a clindamicina (150 mg por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) é mais eficaz que a penicilina V (250 mg por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias) e que a eritromicina (250 mg por via oral, a cada 6 horas, por 10 dias). [1]
Infecções de trato respiratório inferior: a clindamicina é superior ao metronidazol no tratamento de infecções pulmonares (incluindo abscessos e pneumonias necrosantes) causadas por agentes anaeróbios. [2,3]
No tratamento de abscessos pulmonares trabalhos demonstram superioridade da clindamicina quando comparada à penicilina G. O primeiro trabalho randomizado compara os tratamentos endovenosos com clindamicina (600 mg, a cada 8 horas) com penicilina G (1 milhão UI, a cada 4 horas) em 38 pacientes mostrando que a primeira leva a remissão mais precoce da febre (4,7 *vs* 7,7 dias) e menor tempo de expectoração fétida (4,1 *vs* 7,8 dias). Após dez dias nenhum paciente que usou clindamicina, e 24% dos que usaram penicilina, apresentou piora clínica. [4] O segundo trabalho randomizado foi feito com 39 pacientes com abscesso pulmonar comparando clindamicina (600 mg, a cada 8 horas) com penicilina G (1 milhão UI, a cada 4 horas) durante 10 dias, por via endovenosa e 3 a 6 semanas por via oral. Este trabalho mostrou eficácia de 100% da clindamicina contra 47% da penicilina. [5]
Infecções de pele e partes moles: no tratamento de infecção de partes moles a combinação endovenosa de clindamicina (5 mg/kg, a cada 6 horas) e gentamicina (1,5 mg/kg, a cada 8 horas) mostrou-se tão eficaz quanto cefotaxima (20 mg/kg, a cada 6 horas). Os tratamentos duraram de 5 a 10 dias e as taxas de cura foram de 73% para a combinação clindamicina e gentamicina *vs* 71% para o tratamento cefotaxima. [6]
A clindamicina (300 mg por via oral, a cada 8 horas, por 7 dias) foi tão efetiva quanto cloxacilina (500 mg por via oral, a cada 8 horas, por 7 dias) no tratamento de 61 pacientes com infecção de pele e tecido subcutâneo. [7]
Infecções dentárias: a clindamicina (150 mg, a cada 6 horas) tem eficácia comparável a da ampicilina (250 mg, a cada 6 horas) no tratamento de abscessos odontogênico. [8]
Infecções ginecológicas: no tratamento de vaginoses bacterianas a clindamicina alcança eficácia similar a do metronidazol, tanto oral como topicamente. A taxa de cura de ambos fica entre 80 e 90%. [9,10,11,12]
A clindamicina (900 mg por via endovenosa, a cada 8 horas) é tão efetiva quanto ampicilina/sulbactam (2g/1g por via endovenosa, a cada 6 horas) no tratamento da endometrite pós-parto. As taxas de cura foram de 88% e 83%, respectivamente. [13] Resultados similares foram observados comparando clindamicina e gentamicina (900 mg/1,5 mg/kg, a cada 8 horas) com ampicilina/sulbactam (2g/1g por via endovenosa, a cada 6 horas). [14]
Outro trabalho sobre endometrite pós-parto mostrou que a clindamicina (600 mg, a cada 6 horas) combinada com gentamicina (dose definida através do nível sérico, a cada 8 horas) é tão efetiva quanto a cefoxitina (2 g, a cada 6 horas, por via endovenosa) e a mezlocilina (4 g, a cada 6 horas, por via endovenosa). A

Fls 9515
Proc. Nº 023/2023
Ass

taxa de cura foi de 92%, 82% e 87%, respectivamente. Os tratamentos duraram de 4 a 10 dias. [15] Resultados similares foram obtidos por Herman comparando a combinação clindamicina e gentamicina (taxa de cura clínica 76%) com cefoxitina (75%). [16]

Em comparação com cefoperazona (2 g, a cada 12 horas, via endovenosa) a combinação clindamicina (600 mg por via endovenosa, a cada 6 horas) e gentamicina (1 a 1,5 mg/kg por via endovenosa, a cada 6 horas) mostrou eficácia similar em um estudo randomizado no tratamento de infecção pélvica realizado com 102 mulheres. [17]

Em pacientes com doença inflamatória pélvica o tratamento endovenoso combinado de clindamicina (900 mg, a cada 8 horas) e gentamicina (dose de ataque de 120 mg e manutenção de 80 mg, a cada 8 horas) é tão eficaz quanto cefotaxima endovenoso (2 g, a cada 8 horas). [18] Também nestes casos quando comparamos a clindamicina combinada com um aminoglicosídeo (amicacina ou gentamicina) com a combinação cefoxitina e doxiciclina observamos que ambas as opções têm eficácia semelhante. [19,20]

Infecções intra-abdominais: a combinação clindamicina e gentamicina foi tão eficaz quanto ampicilina/sulbactam para o tratamento de infecções intra-abdominais. Em estudo cego e randomizado feito com 123 pacientes as duas opções foram avaliadas e a taxa de cura clínica foi de 78% com ampicilina/sulbactam e 89% com clindamicina e gentamicina. [21]

No tratamento de peritonite polimicrobiana a combinação endovenosa de clindamicina (5 mg/kg, a cada 6 horas) e gentamicina (1,5 mg/kg, a cada 8 horas) mostrou-se tão eficaz quanto cefotaxima (20 mg/kg, a cada 6 horas). [22]

A combinação de clindamicina e gentamicina foi tão eficaz quanto a combinação entre metronidazol e gentamicina para o tratamento de infecções intra-abdominais em adultos. [23,24]

Referências bibliográficas

1. Brook & Hirokawa: Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci: a prospective, randomized study comparing penicillin, erythromycin, and clindamycin. Clin Pediatr. 1985; 24: 331-336.

2. Perlino CA: Metronidazole *vs* clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infection. Arch Intern Med. 1981; 141: 1424-1427.

3. Sanders CV, Hanna BJ & Lewis AC: Metronidazole in the treatment of anaerobic infections. Am Rev Respir Dis. 1979; 120: 337-343.

4. Anon: Program and Abstracts of the 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.1981.

5. Levison ME, Mangura CT, Lorber B *et al*: Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med.1983; 98: 466-471.

6. Strom PR, Geheber CE, Morris ES *et al*: Clinical comparison of cefotaxime versus the combination of gentamicin plus clindamycin in the treatment of polymicrobial soft-tissue surgical sepsis. Clin Ther.1982; 5: 26-31.

7. Pusponegoro EHD & Wiryadi BE: Clindamycin and cloxacillin compared in the treatment of skin and softtissue infections. Clin Ther. 1990; 12: 236-241.

8. Mangundjaja S & Hardjawinata K: Clindamycin versus ampicillin in the treatment of odontogenic infections. Clin Ther. 1990. 12: 242-249.

9. Higuera F, Hidalgo H, Sanchez CJ *et al*: Bacterial vaginosis: a comparative, double-blind study of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole. Curr Ther Res. 1993; 54: 98-110.

10. Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER *et al*: Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1993; 82: 405-410.

11. Schmitt C, Sobel JD & Meriwether C: Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. Obstet Gynecol. 1992; 79: 1020-1023.

12. Greaves WL, Chungafung J, Morris B *et al*: Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1988; 72: 799-802.

13. Martens MG, Faro S, Hammill HA *et al*: Ampicillin/sulbactam versus clindamycin in the treatment of postpartum endomyometritis. South Med J. 1990; 83: 408-413.

14. Gall S & Koukol D: Ampicillin/sulbactam vs Clindamycin/gentamicin in the treatment of postpartum endometritis. J Reprod Med. 1996; 41: 575-580.

15. Faro S, Phillips LE, Baker JL *et al*: Comparative efficacy and safety of mezlocillin, cefoxitin, and clindamycin plus gentamicin in postpartum endometritis. Obstet Gynecol. 1987; 69: 760-766.

16. Herman G, Cohen AW, Talbot GH *et al*: Cefoxitin versus clindamycin and gentamicin in the treatment of postcesarean section infections. Obstet Gynecol. 1986; 67: 371-376.

17. Gilstrap LC III, St Clair PJ, Gibbs RS *et al*: Cefoperazone versus clindamycin plus gentamicin for obstetric and gynecologic infections. Antimicrob Agents Chemother. 1986; 30: 808-809.

18. Martens MG, Faro S, Hammill H *et al*: Comparison of cefotaxime, cefoxitin and clindamycin plus gentamicina in the treatment of uncomplicated and complicated pelvic inflammatory disease. J Antimicrob Chemother. 1990; 37-43.

19. Soper DE & Despres B: A comparison of two antibiotic regimens for treatment of pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 1988; 72: 7-12.

20. Walters MD & Gibbs RS: A randomized comparison of gentamicin-clindamycin and cefoxitin-doxycycline in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 1990; 75: 7-872.

21. Anon: A randomized controlled trial of ampicillin plus sulbactam vs gentamicin plus clindamycin in the treatment of intraabdominal infections: a preliminary report. Study Group of Intraabdominal Infections. Rev Infect Dis. 1986: S583-S588.

22. Stone HH, Geheber CE, Kolb LD *et al*: Clinical evaluation of cefotaxime versus gentamicin plus clindamycin in the treatment of polymicrobial peritonitis. Clin Ther.1982: 1-9.

23. Kirkpatrick JR, Anderson BJ, Louie JJ *et al*: Double-blind comparison of metronidazole plus gentamicin and clindamycin plus gentamicin in intra-abdominal infection. Surgery. 1983; 93: 215-216.

24. Anon: Canadian Metronidazole-Clindamycin Study Group: Prospective, randomized comparison of metronidazole and clindamycin, each with gentamicin for the treatment of serious intra-abdominal infection. Surgery. 1983; 93: 221-229.

Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fosfato de clindamicina é um antibiótico semissintético, produzido pela substituição do grupo 7(R)-hidroxi de um derivado da lincomicina pelo grupo 7(S)-cloro. O fosfato de clindamicina é o éster hidrossolúvel da clindamicina e do ácido fosfórico.

Fls 9516
Proc. Nº 023/2023
Ass

Propriedades farmacodinâmicas

O fosfato de clindamicina é um antibiótico inibidor da síntese proteica bacteriana.

Embora o fosfato de clindamicina seja inativo *in vitro*, *in vivo* é rapidamente hidrolisado a clindamicina ativa.

A clindamicina demonstrou ter atividade *in vitro* contra os seguintes microrganismos isolados:

- **cocos aeróbicos gram-positivos:** *Staphylococcus aureus; Staphylococcus epidermidis* (cepas produtoras de penicilinase e não-penicilinase). Em testes *in vitro* algumas cepas de estafilococos resistentes à eritromicina, rapidamente desenvolveram resistência à clindamicina; estreptococo do grupo *Streptococcus faecalis*) e pneumococo.
- **bacilos anaeróbicos gram-negativos:** *Bacteroides* spp. (incluindo os grupos *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides melaninogenicus*); *Fusobacterium* spp.
- **bacilos anaeróbicos gram-positivos não formadores de esporos**: *Propionibacterium, Eubacterium, Actinomyces* spp.
- **cocos anaeróbicos e microaerófilos gram-positivo:** *Peptococcus* spp.; *Peptostreptococcus* spp. e *Microaerophilic streptococci*.
- **Clostridia**: é mais resistente que os outros micro-organismos anaeróbicos à clindamicina. Muitos *Clostridium perfringens* são susceptíveis, mas outras espécies como *Clostridium sporogenes* e *Clostridium tertium* são frequentemente resistentes à clindamicina.

Devem ser feitos testes de susceptibilidade. Foi demonstrada resistência cruzada entre clindamicina e lincomicina. Foi demonstrado antagonismo entre clindamicina e eritromicina.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos de níveis séricos conduzidos com uma dose oral de 150 mg de cloridrato de clindamicina em 24 voluntários adultos normais mostraram que a clindamicina foi rapidamente absorvida após administração oral. Foi atingido nível sérico médio de 2,50 µg/mL em 45 minutos; os níveis séricos foram em média de 1,51 µg/mL em 3 horas e de 0,70 µg/mL em 6 horas. A absorção de uma dose oral é quase completa (90%) e a administração concomitante de alimentos não modifica, de forma considerável, as concentrações séricas; os níveis séricos foram uniformes e previsíveis de pessoa para pessoa e entre as doses. Estudos de níveis séricos conduzidos após doses múltiplas de cloridrato de clindamicina por até 14 dias não apresentaram evidências de acúmulo ou de alteração do metabolismo do medicamento. A meia-vida sérica da clindamicina aumentou discretamente em pacientes com função renal acentuadamente reduzida. A hemodiálise e a diálise peritoneal não são eficazes na remoção da clindamicina do soro. As concentrações séricas da clindamicina aumentaram de forma linear com o aumento da dose. Os níveis séricos excederam a CIM (concentração inibitória mínima) para a maioria dos micro-organismos indicados por, pelo menos, seis horas após a administração de doses usualmente recomendadas. A clindamicina é amplamente distribuída nos fluidos e tecidos corpóreos (incluindo ossos). A meia-vida biológica média é de 2,4 horas. Aproximadamente 10% do ativo é excretado na urina e 3,6% nas fezes; o restante é excretado na forma de metabólitos inativos. Doses de até 2 gramas de clindamicina por dia, durante 14 dias, foram bem toleradas por voluntários sadios, com exceção da incidência de efeitos colaterais gastrintestinais ser maior com doses mais altas. Nenhum nível significativo de clindamicina é atingido no líquido cerebrospinal, mesmo na presença de meninges inflamadas. Estudos farmacocinéticos em voluntários idosos (61-79 anos) e adultos jovens (18-39 anos) indicam que apenas a idade não altera a farmacocinética da clindamicina (*clearance*, meia-vida de eliminação, volume de distribuição e área sob a curva) após administração EV do fosfato de clindamicina. Após administração oral de cloridrato de clindamicina, a meia-vida de eliminação aumentou para aproximadamente 4,0 horas (variação de 3,4 – 5,1 h) em idosos, em comparação com 3,2 horas (variação de 2,1 – 4,2 h) em adultos jovens. O grau de absorção, no entanto, não é diferente entre as faixas etárias e não é necessária alteração posológica para idosos com função hepática normal e função renal normal (ajustada para a idade).

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese: estudos de longa duração não foram realizados em animais para avaliar o potencial carcinogênico.

Mutagenicidade: testes de genotoxicidade realizados incluíram o teste do micronúcleo em ratos e um teste de *Ames Salmonella* invertido. Ambos foram negativos.

Alterações na fertilidade: estudos de fertilidade em ratos tratados com até 300 mg/kg/dia (aproximadamente 1,1 vezes a maior dose recomendada em adultos humanos; dose calculada em mg/m$_2$), por via oral, não revelaram efeitos na fertilidade ou no acasalamento.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos com clindamicina oral e em ratos e coelhos com clindamicina subcutânea, não foram observados desenvolvimento de toxicidade, exceto em doses que produziram toxicidade materna.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O fosfato de clindamicina é contraindicado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade à clindamicina, à lincomicina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Colite pseudomembranosa foi relatada em associação a quase todos os agentes antibióticos, inclusive clindamicina, podendo variar em gravidade, de leve até risco de morte. Portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o supercrescimento de clostridia. Os estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é a principal causa de "colite associada a antibiótico". Após se estabelecer diagnóstico de colite pseudomembranosa, as medidas terapêuticas devem ser iniciadas. Casos leves de colite pseudomembranosa geralmente respondem à interrupção do fármaco isoladamente. Em casos moderados a graves, deve-se considerar o tratamento hidroeletrolítico, suplementação proteica e tratamento com um fármaco antibacteriano clinicamente eficaz contra colite por *Clostridium difficile*.

A clindamicina não deve ser usada no tratamento da meningite, pois não penetra adequadamente no líquido cefalorraquidiano.

Durante terapia prolongada, devem ser realizados testes periódicos da função hepática e renal.

Fls 9517
Proc. Nº 023/2023
Ass.

O uso de fosfato de clindamicina pode resultar em proliferação de micro-organismos não susceptíveis, principalmente leveduras. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, inclusive clindamicina, podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com antibacterianos altera a flora normal do cólon resultando em um crescimento excessivo de cepas de *C. difficile*. As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a antimicrobianos e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerado para todos os pacientes que apresentam diarreia durante o uso de antibióticos. Há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibacterianos, portanto, é necessário cuidado na tomada do histórico médico e acompanhamento.

O fosfato de clindamicina não deve ser injetado em *bolus* por via endovenosa sem ser diluído, mas sim posto em infusão por, pelo menos, 10 – 60 minutos, conforme indicado no item "8. Posologia e modo de usar ".

O fosfato de clindamicina contém álcool benzílico. O álcool benzílico tem sido associado à síndrome de Gasping fatal em prematuros.

Uso durante a gravidez

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos com clindamicina oral e subcutânea não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, exceto em doses que causaram toxicidade materna. Estudos de reprodução em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos.

A clindamicina atravessa a placenta em humanos. Após doses múltiplas, as concentrações no líquido amniótico foram de, aproximadamente, 30% das concentrações sanguíneas maternas.

Em estudos clínicos com mulheres grávidas, a administração sistêmica de clindamicina durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez não tem sido associada a um aumento da frequência de anomalias congênitas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gravidez.

A clindamicina deve ser utilizada na gravidez apenas se claramente necessária.

O fosfato de clindamicina é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

A clindamicina foi detectada no leite materno em concentrações de 0,7 a 3,8 mcg/mL. Devido aos potenciais efeitos adversos da clindamicina em neonatos, clindamicina não deve ser utilizada em mulheres que estão amamentando.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas

O efeito de fosfato de clindamicina na habilidade de dirigir ou operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

Uso em pacientes idosos

O ajuste da dose não é necessário em pacientes idosos com a função hepática normal e função renal normal (ver item "8. Posologia e modo de usar").

Uso em pacientes pediátricos

Ver item "8. Posologia e modo de usar".

Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e hepática (ver item "8. Posologia e modo de usar").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi demonstrado antagonismo *in vitro* entre a clindamicina e a eritromicina. Devido ao possível significado clínico, os dois fármacos não devem ser administrados concomitantemente.

Estudos demonstraram que a clindamicina apresenta propriedades de bloqueio neuromuscular que podem intensificar a ação de outros fármacos com atividade semelhante. Portanto, fosfato de clindamicina deve ser usado com cautela em pacientes sob terapia com tais agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O fosfato de clindamicina solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Aspectos físicos: ampola de vidro transparente contendo 4 mL.

Características organolépticas: líquido incolor a quase incolor, odor característico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA (VIBRAC)



Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento. Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

Fls 9518
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor

Fosfato de clindamicina administração I.M. deve ser utilizado sem diluição.
O fosfato de clindamicina administração E.V. deve ser diluída (ver "Índices de diluição e infusão para uso EV" abaixo).
O fosfato de clindamicina deve ser utilizado por via intramuscular ou endovenosa. Cada mL de fosfato de clindamicina contém 178 mg de fosfato de clindamicina, equivalente a 150 mg de clindamicina base.

Uso em adultos: via parenteral (administração IM ou EV): para infecções intra-abdominais, infecções da pelve feminina e outras complicações ou infecções graves, a dose usual diária de fosfato de clindamicina é 2.400 – 2.700 mg em 2, 3 ou 4 doses iguais. Infecções mais moderadas causadas por micro-organismos susceptíveis podem responder com 1.200 – 1.800 mg/dia, em 3 ou 4 doses iguais. Doses maiores que 4.800 mg/dia foram usadas com sucesso. Doses únicas IM maiores que 600 mg não são recomendadas.

Uso em crianças (com mais de 1 mês de idade): via parenteral (administração IM ou EV): 20 – 40 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses iguais.

Uso em pacientes idosos: estudos farmacocinéticos com clindamicina mostraram que não há diferenças importantes entre pacientes jovens e idosos com a função hepática e renal normal (ajustado pela idade), após administração oral ou endovenosa. Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes idosos com a função hepática e renal normal (ajustado pela idade) (ver item "3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas").

Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática: não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Doses em indicações específicas

Tratamento de infecções por estreptococo beta-hemolítico: consulte as recomendações de dosagem acima, uso em adultos e crianças. Em infecções por estreptococos beta-hemolíticos, o tratamento deve ser mantido por pelo menos 10 dias.

Tratamento intra-hospitalar de doença inflamatória pélvica: em doença inflamatória pélvica (DIP), o tratamento deve ser iniciado com 900 mg de fosfato de clindamicina, por via endovenosa a cada 8 horas, concomitantemente a um antibiótico de espectro aeróbio gram-negativo apropriado, como gentamicina 2,0 mg/kg, administrado via EV, seguido de 1,5 mg/kg, a cada 8 horas em pacientes com função renal normal. O tratamento EV deve ser continuado por pelo menos 4 dias e por pelo menos 48 horas após a recuperação da paciente.
Continua-se então o tratamento com cloridrato de clindamicina, por via oral, administrando-se 450 – 600 mg, a cada 6 horas até completar 10 – 14 dias de tratamento total.

Dose omitida: caso haja o esquecimento da utilização de fosfato de clindamicina no horário estabelecido, deve administrá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve-se desconsiderar a dose esquecida e administrar apenas a próxima dose. Neste caso, o paciente não deve receber dose duplicada. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Índices de diluição e infusão para uso EV

A concentração de clindamicina com diluente não deve exceder 18 mg/mL e a TAXA DE INFUSÃO NÃO DEVE EXCEDER 30 MG/MIN. As taxas de infusão usuais são as seguintes:

Dose	Diluente	Tempo
300 mg	50 mL	10 min
600 mg	50 mL	20 min
900 mg	50 – 100 mL	30 min
1200 mg	100 mL	40 min

Não é recomendada a administração de mais de 1200mg em uma infusão única de 1 hora.

Diluição e compatibilidade

Estudos de compatibilidade física e biológica, monitorados durante 24 horas, à temperatura ambiente, não demonstraram qualquer inativação ou incompatibilidade com o uso de fosfato de clindamicina em soluções endovenosas contendo cloreto de sódio, glicose, cálcio, potássio e soluções contendo vitaminas do complexo B, em concentrações clinicamente utilizadas.
A compatibilidade e a duração da estabilidade de misturas de fármacos dependem, sempre, das concentrações e de outras condições associadas.

Estabilidade físico-química de soluções diluídas de fosfato de clindamicina:

Diluentes	Concentração da solução de clindamicina[1] após diluição	Conservação da temperatura ambiente (15 a 30°C)	Conservação sob congelamento (2 a 8°C)
Dextrose 5% Injetável[2]	6 mg/mL	24 horas	48 horas
	12 mg/mL	24 horas	48 horas
NaCl 0,9% Injetável[3]	6 mg/mL	24 horas	48 horas
	12 mg/mL	24 horas	48 horas
Ringer Lactato Injetável[3]	6 mg/mL	24 horas	48 horas
	12 mg/mL	24 horas	48 horas

1. equivalente a clindamicina base.
2. as soluções injetáveis de dextrose que diluem a clindamicina nas concentrações de 6, 9 e 12 mg/mL são apresentadas em frascos de vidro ou bolsas enquanto que aquela que dilui a clindamicina em 18 mg/mL, é apresentada em bolsas.
3. as soluções injetáveis de NaCl e Ringer lactato são apresentadas em frascos de vidro ou bolsas.
4. as soluções injetáveis de dextrose, NaCl e Ringer lactato são apresentadas em bolsas.

Fls 9519
Proc. Nº 023/2023
ASS

As boas práticas de manipulação sugerem que misturas medicamentosas (diluições) devem ser utilizadas após a preparação.
Soluções congeladas devem ser descongeladas em temperatura ambiente e não devem ser congeladas novamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Todos os efeitos indesejados relacionados no rótulo são apresentados na MedDRA SOC. Dentro de cada categoria de frequências os efeitos indesejáveis são apresentados na ordem de frequência e, depois, de importância clínica.

Tabela de Reações Adversas

Sistema classe de órgão	Comum > 1/100 a < 1/10	Incomum > 1/1000 a < 1/100	Rara > 1/10000 a < 1/1000	Muito rara < 1/10000	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Colite pseudomembranosa				
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático		Eosinofilia			Agranulocitose, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico					Reações anafiláticas, reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios do sistema nervoso		Disgeusia			
Distúrbios cardíacos		Parada cardiorrespiratória, hipotensão			
Distúrbios vasculares	Tromboflebite				
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, dor abdominal	Náusea, vômito			
Distúrbios hepatobiliares	Exame de função hepática anormal				Icterícia
Distúrbios na pele ou no tecido subcutâneo	Rash maculopapular	Urticária	Eritrema multiforme, pruridos		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson, dermatite bolhosa, rash morbiliforme, infecção vaginal, pustulose exantemática generalizada aguda
Distúrbios gerais e condições do local da administração		Dor, abcesso			Irritação no local da injeção

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

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose, hemodiálise e diálise peritoneal não são meios eficazes para a eliminação da clindamicina do sangue.
Em caso de superdose, empregar tratamento sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0103
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: 10.042

hipolabor

Fls 9520
Proc. Nº 023/2023
Ass

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/03/2021.

Rev.06

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
12/11/2012	0921022/12-9	PETIÇÃO MANUAL 1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme última bula do medicamento de referência aprovada pela Anvisa.	VPS	150mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 amp x 2mL - Caixa contendo 100 amp x 2mL - Caixa contendo 100 amp x 4mL.
23/10/2013	0894023/13-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme última bula do medicamento de referência aprovada pela Anvisa.	VPS	150mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 100 amp x 4mL.
20/11/2019	3203329/19-0	10452 – GENERICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento referência - "Posologia e modo de usar" - Composição.	VPS	150mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 100 amp x 4mL.
09/04/2021	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 – GENERICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Reações adversas.	VPS	150mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 100 amp x 4mL.



Cloreto de Potássio
Solução Injetável a 19,1%

Samtec BIOTECNOLOGIA

USO HOSPITALAR

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO
Nome do Produto: Cloreto de Potássio

Forma farmacêutica e apresentações
Solução Injetável, Estéril e Apirogênica.

• Embalagem Primária
Ampolas plásticas transparentes contendo 10mL

• Embalagem Externa
- Embalagem de papelão com 08 cartuchos contendo 100 ampolas plásticas de 10mL

Via de administração
Via parenteral. Para uso intravenoso e intramuscular.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição

Cloreto de Potássio	19,1 g.
Água para Injeção q.s.p.	100,0 mL.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do Medicamento
Dentro das características do produto, e desde que corretamente utilizado conforme as orientações impostas por todos os itens de prescrição, este desenvolve plenamente sua eficiência terapêutica durante o tratamento.

Prazo de Validade
Seu prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, ao que após este prazo pode não mais apresentar os efeitos desejados. Ao adquirir qualquer medicamento verifique sempre o prazo de validade impresso na embalagem. Não use medicamento com prazo de validade vencido, além de não obter o efeito desejado pode ser prejudicial para sua saúde.

Indicações
Na hipopotassemia, hipocalemia, distúrbios do equilíbrio ácido base.

Contra-indicações
Na insuficiência renal crônica e aguda e em portadores de anemia falciforme.

Precauções e advertências
Evitar o uso quando constatado odor desagradável ou corpos estranhos no produto. Manter fora do alcance das crianças. Se houver turvação no produto ou indícios de violação do frasco, o mesmo não deverá ser utilizado.

Possíveis Interações
Evitar administração simultânea com outros medicamentos, no intuito de evitar interações.
Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações desagradáveis.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Modo de usar
Deve ser utilizado conforme orientações prescritas no item posologia. Por ser de caráter estéril, não se procede em hipótese alguma a guarda e conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Reações adversas
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Situações de intolerância ao Cloreto de Potássio por parte do organismo podem gerar reações adversas como náuseas, enjôos, indisposições eventuais, etc. que desaparecem com a descontinuação do uso do produto.

Superdose
Na eventualidade de administrações acidentais com doses muito acima das orientadas, procurar pos socorro médico imediatamente para as devidas medidas de controle.

Cuidados de conservação
Conservar ao abrigo do calor, umidade e luz natural direta.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Fls 9522
Proc. Nº 023/2023
Ass

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características Farmacológicas
O Cloreto de Potássio, é quantitativamente o principal constituinte eletrolítico do espaço intracelular. Desempenha um papel essencial na manutenção do volume intracelular graças ao equilíbrio hidroeletrolítico e estabilidade de membrana celular. É ativador do ATPases da membrana envolvida em trabalhos osmóticos (transporte ativo).

Resultados de Eficácia
Como objeto de estudo, a eficiência terapêutica do produto se fez consagrada e registrada no meio científico pelo seu uso e aplicação na prática da área farmacêutica.

Indicações
Na hipopotassemia, hipocalemia, distúrbios do equilíbrio ácido base.

Contra-indicações
Na insuficiência renal crônica e aguda e em portadores de anemia falciforme.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto
Uso endovenoso. Por ser de caráter estéril, não se procede em hipótese alguma a guarda e conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.

ATENÇÃO: Este medicamento não é um genérico, portanto não é um substituto de um outro medicamento que tenha o(s) mesmo(s) fármaco(s).

Posologia
Adulto: de 40 a 80 mEq (aproximadamente de 3 a 6 g de Cloreto de Potássio), em administração fracionada.
Crianças: de 1 a 1,5 mEq (77 a 105 mg) por quilo de peso, em administração fracionada.
Diluir o conteúdo de uma ampola em 500 ou 1000 mL de soluto adequado ao caso clínico e injetar via endovenosa lentamente, ate 180 gotas por minuto. Uma ampola a 19,10% contém aproximadamente 25 mEq de Potássio.

Advertências
Atenção: não misture medicamentos diferentes, a troca pode ser fatal. Certifique-se que está sendo administrado o medicamento prescrito. Deve-se ter extremo cuidado para não trocar as ampolas com soluções diferentes.
Evitar o uso quando constatado odor desagradável ou corpos estranhos no produto. Observar contra a luz e se houver turvação no produto ou indícios de violação do frasco, o mesmo não deverá ser utilizado.
Deve ser administrado com cautela em pacientes portadores de insuficiência renal, queimaduras graves, acidose diabética nas fases iniciais, úlcera péptica. A intoxicação pelo potássio induz a paralisia flácida com parestesia e manutenção da consciência, arritmias cardíacas, bloqueio átrio ventricular, total desaparecimento da onda P, alargamento do complexo QRS, onda T Apiculada. Concentração elevada de potássio no sangue pode causar morte por depressão cardíaca, arritmia. Portanto, a solução injetável nunca deve ser administrada como tal, devendo ser adequadamente diluída para evitar aumento abrupto da concentração de potássio.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Deve-se ter precaução especial em pacientes idosos debilitados ou não, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia, porém eficaz.

Interações Medicamentosas
Não existe evidencia suficiente que demonstre ocorrência de interação clinicamente relevantes. Contudo, evitar a administração simultânea com outros medicamentos.

Reações adversas a Medicamentos
Ainda não são conhecidas a intensidade e a frequência das reações adversas. Não existem referências e evidências sobre alterações relevantes de exames laboratoriais após a utilização adequada e orientada de Cloreto de Potássio.

Superdose
Administração intravenosa de um sal de cálcio, glicose e insulina e bicarbonato de sódio. As resinas de troca iônica (sulfato de Poliestireno), que podem ser administradas oralmente ou instiladas via retal podem diminuir a hipercalemia de um dia.
Em pacientes digitálicos, a rápida diminuição do potássio do plasma pode causar toxicidade digitálica.

Armazenagem
O produto deve ser armazenado sob proteção de calor, umidade e luz natural direta.

Reg. M.S. nº 1.5592.0001.001.5
N.º Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Caixa.
Farmacêutica Responsável: Dra. Vanessa Fancelli Zachini - CRF-SP 22.568

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAMTEC BIOTECNOLOGIA LTDA.
CNPJ: 04.459.117/0001-99
Rua: General Augusto S. dos Santos, 465 Pq. Industrial Lagoinha
Ribeirão Preto SP
Fone: (16) 3965-1416
Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO
(16) 3965-1416
www.samtec.com.br
sac@samtec.com.br

Fls 9523
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9524
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Farmace

cloreto de sódio 0,9%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

9 mg/mL

9525
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass
Farmace

NOME DO PRODUTO
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA
cloreto de sódio 0,9%

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 60 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 100 mL
Caixa com 50 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 250 mL
Caixa com 24 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 500 mL
Caixa com 12 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 1000 mL

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:
cloreto de sódio - NaCl ..... 9 mg
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 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 0,9% 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 0,9% é contraindicada em casos de hipernatremia, retenção hídrica e hipercloremia.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 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.

Gravidez: Categoria C. Estudos de reprodução animal não demonstram que as soluções injetáveis de cloreto de sódio 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 0,9%. Há incompatibilidade desta solução com anfotericina B, ocorrendo precipitação desta substância e com o glucagon. Consultar um farmacêutico sempre que necessário.

9526
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
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 e incolor.

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 quaisquer violações na embalagem primária.

A solução é acondicionada em frascos-ampola de plástico transparente 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.

1- Remover o protetor de plástico do tubo de saída da solução no fundo da embalagem, quando presente;
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;
5- Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

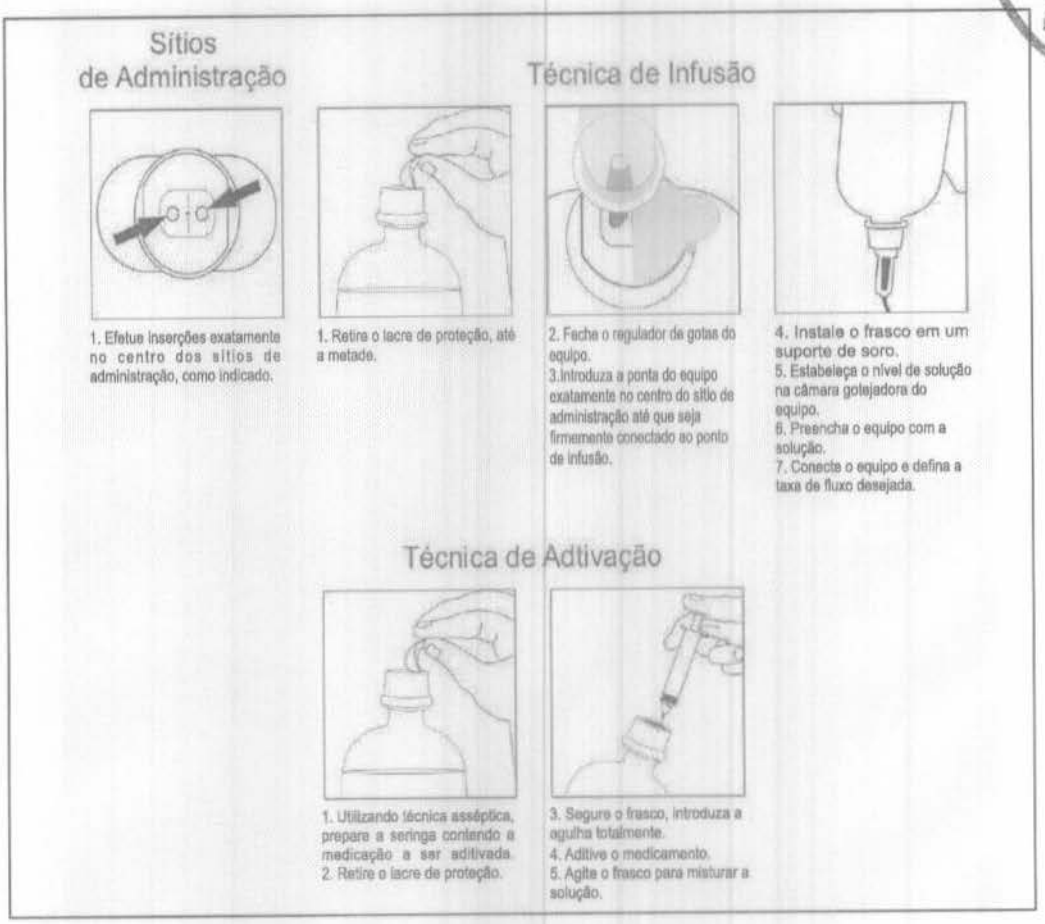
Para adição de medicamentos:
Atenção: Verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.

Apenas as embalagens que possuem dois sítios, um para o equipo e outro para 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 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.

Fls 9527
Proc. Nº 023/2023
Ass



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

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

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.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 110850001
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes – CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.

9528
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Barbalha – CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46 – Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU025-PR.f

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA na Instrução Normativa nº 09, publicada em 03/08/16.

Fls 9529
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
01/07/2014	0543325148	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparente e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL.
26/12/2014	1154932147	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão da quantidade de Frasco ampola de plástico transparente e por caixa, conforme registro do produto	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparente e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL
27/10/2017	2153801178	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação das Bulas destinadas ao Paciente e aos Profissionais de Saúde à sua Bula Padrão conforme Instrução Normativa publicada em 03 de agosto de 2016 6. Como devo usar este medicamento? Houve alteração nas figuras demonstrativas da "técnica de infusão" e da "técnica de aditivação". As figuras foram substituídas por esquemas, uma vez que estes	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparente e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL

Fls 9530
Proc. Nº 023/2023
Ass

							demonstram as instruções com melhor visualização.		
08/05/2020	1439937207	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparent e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL
--	--	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, cloreto de sódio 0,9%, 10% e 20%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparent e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL

Fls 9531
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

cloreto de sódio 0,9%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA
Solução Injetável
9 mg/mL

Fls 9532
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME DO PRODUTO
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA
cloreto de sódio 0,9%

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL.
Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:

cloreto de sódio - NaCl	9 mg
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 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 0,9% 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 0,9% é contraindicada em casos de hipernatremia, retenção hídrica e hipercloremia.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 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 fluído, 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.

Gravidez: Categoria C. Estudos da reprodução animal não demonstram que as soluções injetáveis de cloreto de sódio 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 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). Proteger da luz e umidade.

Fls 9533
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 e incolor.

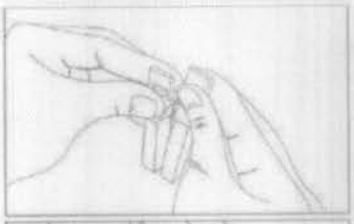
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

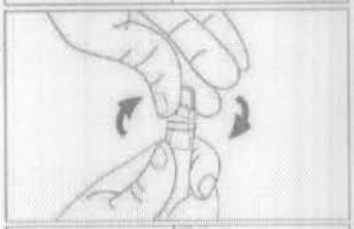
7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.

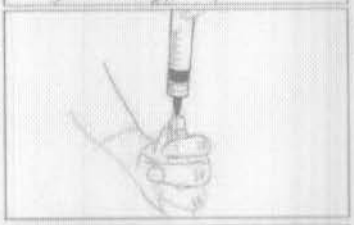
A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das determinações em laboratório.

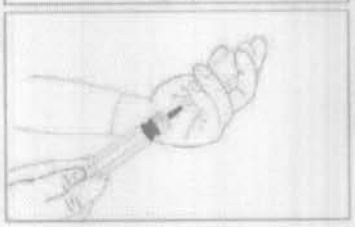
Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

Instruções para a abertura da ampola

1. 
-Segure as ampolas, na posição vertical, com as duas mãos e separe-as cuidadosamente a partir da parte superior da ampola conforme figura 1. Após destacar a ampola, mantenha-a na posição vertical e dê leves batidas na parte superior a fim de retirar uma pequena quantidade de líquido que fica nesta região.

2. 
-Mantenha a ampola na posição vertical e dobre o gargalo para frente e para trás, em movimento contínuo. Em seguida, segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido horário até abertura da ampola plástica conforme figura 2.

3. 
-Introduza a agulha da seringa a ser utilizada na abertura da ampola conforme figura 3.

4. 
-Inverta a ampola plástica e aspire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente conforme figura 4. Remova a ampola da seringa e mantenha o seu êmbolo puxado.

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

Fls 9534
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº.: 110850001
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha – CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU002 – PR.d

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA na Instrução Normativa nº 09, publicada em 03/08/16.

9535
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
01/07/2014	0543325148	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
27/10/2017	2153801178	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação das Bulas destinadas ao Paciente e aos Profissionais de Saúde à sua Bula Padrão conforme Instrução Normativa publicada em 03 de agosto de 2016.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
08/05/2020	1439937207	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
--	--	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, cloreto de sódio 0,9%, 10% e 20%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL

Fls 9536
Proc. Nº 023/2023
Ass

							medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.		

Fls 9537
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

cloreto de sódio 10% e 20%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

100 mg/mL e 200 mg/mL

9538
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloreto de sódio 10% e 20%

APRESENTAÇÕES
cloreto de sódio 10%
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL

cloreto de sódio 20%
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL
Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20 mL

Via de administração: USO INTRAVENOSO.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
cloreto de sódio 10%
A solução contém:
cloreto de sódio ..... 100 mg
Excipientes: água para injeção q.s.p ..... 1 mL

Conteúdo Eletrolítico
Na^+ ..... 1,7 mEq/mL
Cl^- ..... 1,7 mEq/mL
OSMOLARIDADE ..... 3422 mOsm/L
pH ..... 4,5 – 7,0

cloreto de sódio 20%
A solução contém:
cloreto de sódio ..... 200 mg
Excipientes: água para injeção q.s.p ..... 1 mL

Conteúdo Eletrolítico
Na^+ ..... 3,4 mEq/mL
Cl^- ..... 3,4 mEq/mL
OSMOLARIDADE ..... 6845 mOsm/L
pH ..... 4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% é indicada como fonte de cloreto, sódio e água para hidratação, nos casos de distúrbios do equilíbrio hidro-eletrolítico. É indicada no tratamento de choque hipovolêmico e como base para preparações de soluções parenterais.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% contém sódio e cloreto que são os eletrólitos mais abundantes no espaço extracelular, sendo os mais importantes na manutenção da sua tonicidade.
O íon sódio, administrado como cloreto de sódio, desempenha um papel fundamental na manutenção da tensão osmótica do sangue e tecidos.
Concentrações séricas de sódio abaixo de 120 a 125 mEq/L, com manifestações do sistema nervoso central, caracterizam um quadro de hiponatremia aguda quando se torna imediata a necessidade de corrigir a osmolaridade da água corporal. Por isso, deve-se restaurar o volume celular para o normal, aumentando a relação entre sódio e água no fluido extracelular.
Os sais de sódio são facilmente absorvidos, e o íon sódio é excretado especialmente pelo rim (95%) e o resto pelas fezes e pelo suor.
O cloreto de sódio administrado por via intravenosa contribui para a recuperação ou manutenção da volemia.

3. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos: insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave e anúria e condições edematosas com retenção do sódio.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes de administrar este medicamento, é indispensável:
- Verificar o prazo de validade;
- Não administrá-lo se houver turvação, depósito ou violação do recipiente
- Evitar extravasamentos;

Administrar este medicamento lentamente para evitar transvasamento da veia.
Em pacientes hipertensos, nefropatas e cardiopatas, este medicamento deve ser administrado cautelosamente.
Não é conhecido se a solução de cloreto de sódio 10% e 20% é excretada para o leite materno.

Gravidez

9539
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Categoria de risco na gravidez: categoria C

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

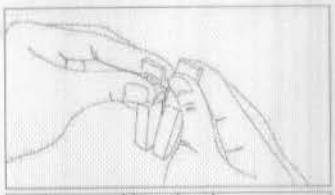
5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Alguns medicamentos podem interagir com solução de cloreto de sódio, especialmente corticosteróides, e terem seus efeitos adversos aumentados.

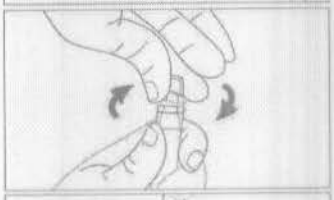
6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% é uma solução límpida e incolor.

Cuidados de Conservação
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% deve ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), proteger da luz e umidade.
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% é uma solução estéril e apirogênica, logo, não proceda em hipótese alguma a guarda e/ou conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Prazo de validade:
24 meses após a data de fabricação.
Número do Lote, Data de Fabricação e Validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
Este medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura da ampola.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

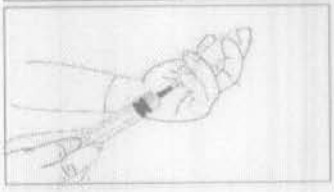
7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
O uso deste medicamento é através de infusão intravenosa lenta.
Não trocar ampolas com medicamentos diferentes e nem misturá-los. A troca pode ser fatal.
Após a abertura da ampola, descartar imediatamente o volume não utilizado.

Instruções para a abertura da ampola

1. 
-Segure as ampolas, na posição vertical, com as duas mãos e separe-as cuidadosamente a partir da parte superior da ampola conforme figura 1. Após destacar a ampola, mantenha-a na posição vertical e dê leves batidas na parte superior a fim de retirar uma pequena quantidade de líquido que fica nesta região.

2. 
-Mantenha a ampola na posição vertical e dobre o gargalo para frente e para trás, em movimento contínuo. Em seguida, segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido horário até abertura da ampola plástica conforme figura 2.

3. 
-Introduza a agulha da seringa a ser utilizada na abertura da ampola conforme figura 3.

4. 
-Inverta a ampola plástica e aspire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente conforme figura 4. Remova a ampola da seringa e mantenha o seu êmbolo puxado.

8. REAÇÕES ADVERSAS
Erro de diluição deste medicamento, com infusão de soluções excessivamente concentradas, pode acarretar as seguintes reações: aumento da osmolaridade do plasma, sede, agitação, irritabilidade, letargia, tremores, podendo levar a convulsões, além de processo inflamatório da veia utilizada.

Fls 9540
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

9. SUPERDOSE
Aplicar medidas de suporte.

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

DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850001
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU033-PR. d

9541
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
01/07/2014	0543325/14-8	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
27/10/2017	2153801178	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Identificação do medicamento- Correção da descriçã.	BulaVP eVPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
08/05/2020	1439937207	10454 – ESPECÍFICO – Notificaçãode Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	--	--	--	--	Dizeres legais: Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	BulaVP e VPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100ampolas de plástico transparentecom 20mL
--	--	10454 – ESPECÍFICO – Notificaçãode Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	--	--	--	--	Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, cloreto de sódio 0,9%, 10% e 20%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de	BulaVP e VPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100ampolas de plástico transparentecom 20mL

Fls 9542
Proc. Nº 023/2023
Ass

							Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica N° 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.		

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9543
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dopacris®

(cloridrato de dopamina)

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

5mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 9544
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dopacris®

cloridrato de dopamina

APRESENTAÇÃO:
Embalagens contendo 10 ampolas de 10 mL de cloridrato de dopamina 5 mg/mL

SOLUÇÃO INJETÁVEL – INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA
Deve ser diluída antes do uso. Não injetar diretamente por via intravenosa.
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de dopamina ..... 5 mg
veículo estéril q.s.p..... 1 mL
Excipientes: edetato dissódico, metabissulfito de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado em caso de hipotensão, choque (cardiogênico, séptico, anafilático, hipovolêmico [com reposição volêmica criteriosa]), retenção hidrossalina de etiologia variada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dopamina é um agonista adrenérgico intravenoso que mimetiza a ação da dopamina endógena. A dopamina endógena é um neurotransmissor e precursor metabólico da noradrenalina e da adrenalina. Os efeitos hemodinâmicos da dopamina são dose-dependente. A dopamina tem vários usos clínicos devido à sua ação inotrópica, cronotrópica e vasopressora.

Em doses baixas, dilata os vasos sanguíneos renais e mesentéricos, através da estimulação de receptores dopaminérgicos específicos, melhorando o fluxo sanguíneo renal e mesentérico e a excreção de sódio. Em doses mais elevadas, a dopamina estimula os receptores β-adrenérgicos do miocárdio, enquanto que em doses ainda mais elevadas estimula os receptores α-adrenérgicos e eleva a pressão arterial.

A dopamina apresenta vantagens quando comparada à noradrenalina: aumenta o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo global, o fluxo sanguíneo renal e hepatoesplâncnico.

A dopamina é o agente vasopressor de primeira linha recomendado para o tratamento do choque séptico.

Em pacientes com sinais clínicos de choque e hipotensão não responsivos à reposição volêmica agressiva inicial, a dopamina é o agente de primeira linha para o aumento da pressão arterial. A cateterização da artéria pulmonar é útil para orientar a terapia.

Estudos clínicos evidenciaram que a dopamina elevou a pressão arterial média em 24% dos pacientes sépticos que permaneciam hipotensos após expansão volêmica. A dopamina elevou a pressão arterial média e débito cardíaco devido ao aumento do volume sistólico e em menor influência na frequência cardíaca. A dose média de dopamina necessária para a restauração da pressão arterial foi de 15 mcg/kg/min.

Fls 9545
Proc. Nº 023/2023
Ass

Durante a ressuscitação cardiopulmonar, a dopamina pode ser usada para tratar hipotensão arterial, principalmente quando ele é associado com bradicardia sintomática ou após o retorno da circulação espontânea.

Vários estudos sugerem que a dopamina parenteral dado de forma intermitente ou contínua melhora a sintomatologia de pacientes cuidadosamente selecionados com insuficiência cardíaca sintomática grave e avançada.

A dopamina apresenta indicação de uso no choque anafilático em decorrência do aumento de permeabilidade vascular, vasodlilatação e hipotensão. A dose recomendada é de 2 a 20 mcg/kg/minuto.

Embora infusões de dopamina em dose baixa dilatem arteríolas renais e aumentam o fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular, estudos clínicos não demonstram que a dopamina é eficaz no tratamento da insuficiência renal aguda oligúrica.

O uso rotineiro da dopamina em baixa dose para o tratamento ou prevenção de insuficiência renal aguda não é mais recomendado.

Além disso, as evidências de ensaios clínicos recentes demonstram que dopamina em dose baixa não impede a insuficiência renal aguda em pacientes criticamente doentes com disfunção renal inicial.

Retenção hidrossalina de etiologia variada:

Diversos estudos demonstraram um aumento significativo da diurese natriurética com o uso de baixas doses de dopamina.

A dopamina também estimula receptores dopaminérgicos. Este estímulo resulta em aumento da perfusão esplâncnica e renal facilitando a resolução do edema pulmonar.

Doses baixas de dopamina produzem um aumento do débito urinário em pacientes críticos de terapia intensiva euvolêmicos e oligúricos.

Preparo pré-operatório de pacientes de alto risco

As diretrizes do Surviving sepsis campaign 2008 recomendam que baixas doses de dopamina não devam ser utilizadas para proteção renal.

Referências bibliográficas:

Vincent JL, Biston P, Devriendt J, Brasseur A, De Backer D. Dopamine versus norepinephrine: is one better? Minerva Anestesiol. 2009 May;75(5):333-7.

Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32:S455-65.

Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med 2006;34:589-97.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R,Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008 Jan;34(1):17-60.

Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis.Critical Care Medicine 1999; 27(3).

Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti- Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Crit Care Med. 2004 Sep;32(9):1928-48.

Fls 9546
Proc. Nº 023/2023
Ass

ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Advanced Cardiac Life Support Part 7.4: monitoring and medications. Circulation 2005;112(24 Suppl):IV78-83.

Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. Am J Med 1973; 54:421-432

Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al: The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31-37

Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. JAMA 1994; 272: 1354-1357

Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. Crit Care Med 1995; 23:1962-1970

Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. Crit Care Med 1993; 21: 1296-1303 Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, et al: Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. Crit Care Med 1979; 7:273-277

Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, et al: Venous admixture in human septic shock. Comparative effects of blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion in mismatching of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. Circulation 1979; 60:155-159

Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. Chest 1993; 103:1826-1831

Regnier B, Safran D, Carlet J, et al: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. Intensive Care Med 1979; 5:115-120

Samii K, Le Gall JR, Regnier B, et al: Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without acute renal failure. Arch Surg 1978; 113:1414-1416 Drueck C, Welch GW, Pruitt BA Jr: Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: Treatment with dopamine. Am Surg 1978; 44:424-427

Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. Intensive Care Med 1977; 3:47-53

Wilson RF, Sibbald WJ, Jaanimagi JL: Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. J Surg Res 1976; 20:163-172

Vincent JL, Backer D. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: my initial vasopressor agent in septic shock is dopamine rather than norepinephrine. Crit Care. 2003; 7(1): 6-8.

Young JB, Moen EK: Outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. J Heart Lung Transplant 2000; 19(8 Suppl):S49-S57.

López-Candales AL, Vora T, Gibbons W, et al: Symptomatic improvement in patients treated with intermittent infusion of inotropes: A double-blind placebo controlled pilot study. J Med 2002; 33:129-146.

López-Candales AL, Carron C, Schwartz J: Need for hospice and palliative care services in patients with end-stage heart failure treated with intermittent infusion of inotropes. Clin Cardiol 2004; 27:23-28.

Tang AW. A Practical Guide to Anaphylaxis. American Family Physician 2003;68(7)

Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996;334:1448-60.

9547
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. Crit Care Med 2001;29:1526-1531.

Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000;356:2139-23.

Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA: Renal support in critically ill patients: Low-dose dopamine or low-dose dobutamine? Crit Care Med 1994;22:1919-25 Emery EF, Greenough A: Efficacy of low-dose dopamine infusion. Acta Paediatr 1993; 82:430-2.

Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF: Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. Crit Care Med 1994;22:61-8.

Girardin E, Berner M, Rouge JC, et al: Effect of low-dose dopamine on hemodynamic and renal function in children. Pediatr Res 1989 ;26:200-3, Girbes AR, Smit AJ: Use of dopamine in the ICU: Hope, hype, belief and facts. Clin and Exper Hypertension 1997;19:191-9, Juste RN, Panikkar K, Soni N: The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. Intensive Care Med 1998;24:564-8,

Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al: A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contract nephropathy: Results of the PRINCE Study: Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. J Am Coll Cardiol 1999; 33:403-11,

Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al: The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. Intensive Care Med 1997; 23:31-37

Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. Crit Care Med 1995; 23:1962-1970.

Bertorello AM, Sznajder JI. The dopamine paradox in lung and kidney epithelia: sharing the same target but operating different signaling networks. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33:432-7.

Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF. Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. Crit Care Med. 1994 Jan;22(1):61-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de dopamina, uma catecolamina que ocorre naturalmente, é um agente vasopressor inotrópico. O nome químico é cloridrato de 3,4 diidroxifenetilamina e o peso molecular é 189,65.

O cloridrato de dopamina é sensível a álcalis, sais de ferro e agentes oxidantes. A solução injetável é incolor ou levemente amarelada.

A dopamina é um agente simpaticomimético formado normalmente no organismo pela descarboxilação da levodopa, sendo tanto um neurotransmissor (principalmente no cérebro), como um precursor químico da norepinefrina.

Apresenta características distintas das demais catecolaminas uma vez que, ao contrário da norepinefrina, epinefrina e isoproterenol, a dopamina aumenta o fluxo sanguíneo para o rim em baixas doses, mas não aumenta a frequência cardíaca nem a pressão arterial sistêmica. No homem normal, a infusão do cloridrato de dopamina diminui a resistência periférica e causa vasodilatação mesentérica e renal.

O fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o fluxo urinário e a excreção de sódio são aumentados. A dopamina também tem efeito direto sobre o coração: o débito cardíaco diminui, mas existe frequentemente pequena alteração na pressão arterial ou na frequência cardíaca. Os maiores efeitos cardiovasculares são resultado da ação desta substância sobre os receptores adrenérgicos alfa e beta e sobre

Fls 9548
Proc. Nº 023/2023
Ass

os receptores dopamínicos específicos nos vasos renais e mesentéricos; a vasodilatação renal e mesentérica não é bloqueada por substâncias bloqueadoras alfa e beta.

Propriedades Farmacodinâmicas

A dopamina é um agente adrenérgico precursor da norepinefrina que estimula receptores dopaminérgicos, beta1-adrenérgicos e alfa-adrenérgicos, dependendo da dose utilizada. Doses baixas de dopamina (0,5 a 2mcg/kg/min) estimulam os receptores dopaminérgicos a provocar vasodilatação cerebral, renal e mesentérica, mas o tônus venoso é aumentado em decorrência da estimulação alfa-adrenérgica.

O débito urinário pode aumentar, mas a frequência cardíaca e a pressão arterial geralmente não se alteram. Com taxas de infusão de 2 a 10 mcg/kg/min, a dopamina estimula os receptores beta1 e alfa-adrenérgicos. A estimulação beta1-adrenérgica aumenta o débito cardíaco, que parcialmente antagoniza a vasoconstrição por estímulo alfa-adrenérgico. Em consequência, ocorre aumento do débito cardíaco e discreto aumento da resistência vascular sistêmica. Com doses acima de 2,5mcg/kg/min a dopamina produz substancial aumento no tônus venoso e na pressão venosa central.

Com velocidade de infusão maior do que 10mcg/kg/min os efeitos alfa-adrenérgicos da dopamina predominam, o que resulta em vasoconstrição renal, mesentérica, arterial periférica e venosa, com aumento expressivo da resistência vascular sistêmica e pulmonar, com consequente aumento da pré-carga. Taxas de infusão superiores a 20mcg/kg/min produzem efeitos hemodinâmicos semelhantes aos da norepinefrina, predominando a estimulação de receptores alfa de dopamina, causando vasoconstrição e prevalecendo os efeitos dopaminérgicos, revertendo a vasodilatação renal (diminuição do fluxo sanguíneo renal) e a natriurese. A ação inotrópica da dopamina no coração está associada com um menor efeito de aceleração cardíaca e uma incidência mais baixa de arritmias.

A dopamina não é somente um precursor de epinefrina e uma causa da liberação de catecolaminas endógenas, mas alguns dos seus efeitos cardiovasculares ocorrem pela estimulação dos receptores específicos de dopamina.

Como ocorre com todos os agentes vasoativos, existe substancial variabilidade de resposta à dopamina, a qual é ainda dependente do estado clínico do paciente quando da administração do fármaco. Assim, a dose da droga deve ser ajustada ao efeito hemodinâmico desejado. A dopamina aumenta o trabalho do miocárdio sem aumentar compensatoriamente o fluxo coronário. A desproporção entre oferta e consumo de oxigênio pode resultar em isquemia miocárdica.

Propriedades Farmacocinéticas

O início da atividade da dopamina após administração intravenosa (efeito dopaminérgico) é de 5 minutos e a duração do efeito de uma dose única é de 10 minutos.

A meia-vida de distribuição da dopamina é de 1,8 minutos, a uma taxa de infusão de 1 a 20mcg/kg/min por 1 a 6 dias (criança de 3 meses a 13 anos) e o volume de distribuição aparente varia de 1,81 a 2,45 L/Kg.

Em estudos com animais, comprovou-se que a dopamina atravessa a barreira placentária.

Em crianças, cruza a barreira hematoencefálica, embora em adultos isto não ocorra de forma significante.

Setenta e cinco por cento de uma dose é metabolizada no fígado, rins e plasma em ácido homovanílico inativo, e 25% é metabolizada em epinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas.

Parecem existir marcantes diferenças na taxa de degradação metabólica da dopamina exógena em função da idade e da concentração em crianças gravemente doentes, o que determina variações interindividuais nas concentrações plasmáticas de equilíbrio em pacientes recebendo taxas de infusão similares.

Em queimados, o metabolismo encontra-se diminuído e a utilização da dopamina parece ser aumentada.

Cerca de 80% do fármaco é excretado pela urina como ácido homovanílico e seus metabólicos da epinefrina, em 24 horas; uma pequena parte é excretada de forma inalterada.

Fls 9549
Proc. Nº 023/2023
Ass

A meia-vida plasmática foi de 2 minutos e a meia-vida de eliminação em crianças foi de 26 minutos e em lactentes, foi de 7 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de dopamina não deve ser administrado a pacientes com feocromocitoma, ou com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, hipertireoidismo, em presença de taquiarritmias não tratadas ou de fibrilação ventricular

Em pacientes idosos, devem-se seguir as orientações gerais descritas na bula, porém é recomendável iniciar o tratamento utilizando-se a dose mínima.

A segurança, a eficácia e a dose adequada de DOPACRIS® não foram ainda estabelecidas para pacientes pediátricos. Contudo, existem relatos na literatura sobre o uso de dopamina em crianças só deverá ser indicado se os benefícios superarem os possíveis riscos. Deve-se sempre considerar que os efeitos da dopamina são dose- dependentes e que existe uma grande variabilidade entre pacientes.

Na insuficiência renal, o uso de dopamina deve ser limitado aos pacientes com adequado volume intravascular que não tenham débito urinário adequado após terem recebido diuréticos apropriados. A dopamina deve ser descontinuada se o paciente não responder à terapia. Caso a oligúria persista, a dopamina deve ser diminuída gradualmente nas 24 horas seguintes.

Em queimados, o metabolismo da dopamina parece ser alterado e a sua utilização parece estar aumentada.

Pacientes com hipertensão arterial respondem de forma intensa à dopamina, mesmo em doses baixas (2mcg/kg/min). Seu uso pode determinar aumento significante na natriurese e na fração de excreção de sódio, assim como redução da pressão arterial com aumento da frequência cardíaca, ao contrário do que ocorre com pacientes normotensos.

Categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administrar exclusivamente por infusão intravenosa lenta.

A monitorização cuidadosa da pressão arterial, fluxo urinário e, quando possível, débito cardíaco e pressão capilar pulmonar é necessária durante a infusão de cloridrato de dopamina, assim como com qualquer agente adrenérgico.

Em pacientes com choque secundário a infarto do miocárdio, a administração deve ser cuidadosa e em baixas doses como monitoramento eletrocardiográfico e atenção para arritmias. Pacientes com história de doenças vasculares periféricas apresentam maior risco de isquemia de extremidades. Hipovolemia deve ser corrigida antes do início da infusão de dopamina.

O DOPACRIS® não deverá ser administrado na presença de taquiarritmia ou fibrilação ventricular.

Não se deve adicionar DOPACRIS® a soluções alcalinas, como o bicarbonato de sódio, pois a substância ativa será inativada.

Se for observado um aumento desproporcional na pressão arterial diastólica e uma diminuição acentuada na pressão de pulso em pacientes que receberam dopamina, a taxa de infusão deve ser diminuída e o paciente observado cuidadosamente quanto a presença de atividade vasoconstritora predominante, a menos que tal efeito seja desejado.

Fls 9550
Proc. Nº 023/2023
Ass

DOPACRIS® aumenta a frequência cardíaca e pode induzir ou exacerbar arritmias ventriculares ou supraventriculares. Se um número aumentado de batimentos ectópicos for observado, a dose deve ser reduzida, se possível e avaliações de outros fatores como balança eletrolítico e ou presença de fármacos potencializadores de arritmias verificados. Além disso, mesmo em baixas doses, os efeitos vasoconstritores arteriais e venosos da dopamina podem exacerbar a congestão pulmonar e comprometer o débito cardíaco. Ocasionalmente esses efeitos requerem a redução da dose ou a suspensão da droga. A despeito da melhora hemodinâmica, o consumo de oxigênio e a produção de lactato pelo miocárdio podem aumentar em resposta a doses mais elevadas de DOPACRIS®, indicando que o suprimento sanguíneo coronário não aumenta suficientemente para compensar o aumento do trabalho cardíaco. Esse desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio pode induzir ou exacerbar a isquemia miocárdica.

Em taxas de infusão baixas, se ocorrer hipotensão, a taxa de infusão pode ser aumentada rapidamente a critério, até que a pressão arterial adequada seja obtida. Se a hipotensão persistir, avaliar a situação e considerar a possibilidade de um vasoconstritor mais potente como a noradrenalina. A dopamina poderá ou não ser descontinuada.

Condições como hipovolemia, hipóxia, hipercapnia e acidose devem ser corrigidas antes da administração do medicamento, pois podem reduzir a eficácia e/ou aumentar a incidência de reações adversas da dopamina. O produto não deve ser administrado a pacientes alérgicos a sulfitos, pois contém metabissulfito em seu veículo. Pacientes com histórico de doença vascular periférica secundária a aterosclerose, embolia arterial, doença de Raynaud, lesão por resfriado, endarterite diabética e doença de Buerger, apresentam risco aumentado de isquemia das extremidades. Se ocorrer uma alteração na cor ou temperatura da pele como resultado da circulação comprometida nas extremidades, os benefícios da infusão de dopamina devem ser ponderados contra o risco de possível necrose. Esta condição pode ser revertida diminuindo a taxa ou interrompendo a infusão do medicamento.

Um antídoto para isquemia periférica como a fentolamina pode ser administrado para prevenir descamação e necrose em áreas isquêmicas ou assim que possível após a evidência do extravasamento.

As propriedades vasoconstritoras da dopamina impedem sua administração pela via subcutânea ou intramuscular. O produto é inativado quando administrado pela via oral.

Gravidez

Não há estudos dirigidos e bem controlados sobre o uso de DOPACRIS® em mulheres grávidas e não se sabe se a dopamina atravessa a barreira placentária.

Estudos em animais não têm evidenciado efeitos teratogênicos. No entanto, em um estudo, a administração de dopamina a ratas prenhes resultou em uma taxa de sobrevivência diminuída do recém-nascido e um potencial de formação de catarata nos sobreviventes. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, esse fármaco deve ser usado durante a gravidez apenas se, no julgamento do médico, o benefício potencial justificar o risco para o feto. O uso de dopamina pode induzir a ocorrência de contrações uterinas e, dependendo da dose, o trabalho de parto.

Trabalho de parto e parto

Em obstetrícia, se fármacos vasopressores são usados para corrigir a hipotensão ou se forem adicionados a uma solução anestésica local, alguns fármacos ocitócicos podem causar hipertensão persistente severa e podem levar a ruptura de um vaso sanguíneo cerebral durante o período pós-parto.

Lactação

Não se sabe se este fármaco é excretado no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando a dopamina é administrada a uma mulher que amamenta.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em crianças não foi estabelecida.

9551
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

· Pacientes em uso de inibidores da monoamino-oxidase (como a isocarboxazida, o cloridrato de pargilina, o sulfato de tranilcipromina e o sulfato de fenelzina) devem ser tratados com doses reduzidas de dopamina. Deve-se usar até um décimo da dose usual de DOPACRIS®, uma vez que os IMAOs podem potencializar os efeitos do DOPACRIS®.

· Antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito cardiovascular de agentes adrenérgicos.

· Agentes com efeitos hemodinâmicos similares (por exemplo, os efeitos iniciais do tosilato de bretílio) podem ser sinérgicos à dopamina. Pacientes recebendo fenitoínas podem apresentar hipotensão durante a administração do DOPACRIS®.

- O haloperidol parece ter fortes propriedades antidopaminérgicas suprimindo a vasodilatação dopaminérgica renal e mesentérica induzida a baixas taxas de infusão de dopamina.

· O produto deve ser usado com extrema cautela durante anestesia com ciclopropano, halotano ou outros anestésicos voláteis, uma vez que estes aumentam a sensibilidade do miocárdio, podendo ocorrer arritmias ventriculares.

· A administração concomitante de doses baixas de dopamina e diuréticos pode produzir um efeito aditivo ou potencializador do aumento de fluxo urinário.

· O uso concomitante de vasopressores (como ergonovina) e algumas drogas ocitócicas pode resultar em hipertensão grave.

· Efeitos cardíacos da dopamina são antagonizados por bloqueadores beta-adrenérgicos, tais como o propranolol e o metoprolol.

· A vasoconstrição periférica causada por altas doses de dopamina é antagonizada por bloqueadores alfa-adrenérgicos.

· DOPACRIS® não deve ser adicionado a soluções que contenham bicarbonato de sódio ou outras soluções alcalinas intravenosas, uma vez que o fármaco é lentamente inativada em pH alcalino. Porém, a cinética dessa reação é suficientemente lenta para que o DOPACRIS® e as soluções alcalinas (aminofilina, fenitoínas, bicarbonato de sódio, etc), administradas em curto período, possam ser injetadas pelo mesmo cateter venoso.

· DOPACRIS® apresenta incompatibilidade com furosemida, tiopental sódico, insulina, ampicilina e anfotericina B; misturas com sulfato de gentamicina, cefalotina sódica ou oxacilina sódica devem ser evitadas.

· DOPACRIS® pode determinar níveis falsamente elevados de glicose com o uso de aparelhos manuais que usam métodos eletroquímicos de análise.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz.

9552
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

DOPACRIS® é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada.

O produto não deve ser utilizado se, por qualquer motivo, tornar-se mais escuro que levemente amarelado.

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 DOPACRIS® deve ser diluído antes da administração.

A infusão pode ser iniciada com doses de 1-5 mcg/kg/min, sendo aumentadas a seguir, com intervalos de 5-10 minutos até a obtenção dos efeitos terapêuticos desejados. Normalmente as doses necessárias ficam entre 5-10 mcg/kg/min, podendo em alguns casos chegar até 20-50 mcg/kg/min. A administração de doses superiores a 50 mcg/kg/min deve ser feita a critério médico e somente em pacientes com insuficiência circulatória muito grave.

A redução do fluxo urinário sem hipotensão pode indicar necessidade de redução da dose.

Para minimizar os efeitos colaterais deve ser utilizada a menor dose que resulte em desempenho hemodinâmico satisfatório. A monitorização hemodinâmica é essencial para o uso apropriado da dopamina em pacientes com doença cardíaca isquêmica e/ou insuficiência cardíaca congestiva e deve ser instituída antes ou, assim que possível, durante o tratamento.

A administração de DOPACRIS® deve ser interrompida gradualmente (enquanto se expande o volume plasmático com soluções intravenosas), para evitar o aparecimento de hipotensão aguda.

Na insuficiência renal, baixas doses de dopamina (0,5 a 2mcg/kg/min) demonstraram aumentar o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, além de inibir a reabsorção tubular proximal de sódio em pacientes normovolêmicos com função renal normal. Entretanto, a resposta diminui com infusões prolongadas.

Desta forma, DOPACRIS® deve ser limitado a pacientes com adequado volume intravascular que não apresentam débito urinário adequado com o uso de diuréticos apropriados. DOPACRIS® deve ser descontinuado se o paciente não responder à terapia. Caso a oligúria persista, a dopamina deve ser diminuída gradualmente nas 24 horas seguintes. Após alcançar melhora dos valores pressóricos, da diurese e das condições circulatórias gerais, a infusão deve continuar na dose que demonstrou ser mais eficaz ao paciente.

O DOPACRIS® contém 50mg de substância ativa em 10mL; portanto, adicionando-se 1 ampola em 250mL de soro fisiológico ou soro glicosado, obtém-se uma solução onde 1mL (20 gotas) contém 200mcg de substância ativa. Cada gota de solução conterá 10mcg de cloridrato de dopamina.

No caso de se medicar um paciente de 70 kg com uma dose de 5mcg/kg/min, é necessário administrar uma dose total de 350mcg/min., ou 1,75mL da solução, que correspondente a 35 gotas/min.

Modo de usar

A solução de DOPACRIS® é acondicionada em ampolas âmbar para evitar a ação da luz. A solução é incolor a levemente amarelada e deve ser utilizada imediatamente após a abertura da ampola.

Fls 9553
Proc. Nº 023/2023
Ass

O produto é fotossensível; utilizar uma capa escura para o frasco de soro a fim de evitar exposição excessiva da luz solar ou de lâmpadas artificiais.

Nunca utilizar DOPACRIS® em soluções alcalinas, pois ocorre inativação do princípio ativo.

DOPACRIS® deve ser administrado exclusivamente através de infusão intravenosa com a solução diluída antes da administração. Deve ser utilizada uma veia de grande calibre, preferencialmente o braço, evitando-se extravasamento para que não ocorra uma necrose tissular.

É recomendável fazer a diluição imediatamente antes da administração. Uma coloração amarelo-castanha na solução é um indicativo de sua decomposição, não devendo ser utilizada.

DOPACRIS® deve ser administrado através de bomba de infusão para garantir o volume preciso.

A monitorização hemodinâmica é essencial para o uso apropriado da dopamina em pacientes com doença cardíaca isquêmica e/ou insuficiência cardíaca congestiva. A monitorização deve ser instituída antes, ou assim que possível, durante o tratamento. A administração de DOPACRIS® deve ser interrompida gradualmente para evitar o aparecimento de hipotensão aguda.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com o sistema de classe de órgãos e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, <1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis):

Sistema Cardiovascular: batimentos ectópicos, dor anginosa, palpitação, distúrbios da condução cardíaca, complexo QRS alargado, bradicardia, hipotensão, hipertensão, vasoconstrição, arritmias cardíacas: arritmia ventricular (com doses muito elevadas), taquicardia (taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, taquicardia paroxística supraventricular), extrassístoles (extrassístole ventricular), contração ventricular prematura, fibrilação-flutter atrial, desordem gangrenosa: gangrena nas extremidades (gangrena nos dedos, gangrena simétrica periférica) e necrose no local da aplicação e em outros membros não adjacentes; alterações periféricas de tipo isquêmico com tendência à estase vascular.

Sistema Respiratório: dispneia, hipoxemia, hipertensão pulmonar.

Sistema Gastrointestinal: náusea, vômitos, alterações da motilidade gastroduodenal, desconforto epigástrico.

Sistema Endócrino/Metabólico: azotemia, diabetes insípidus, supressão/diminuição dos níveis séricos de prolactina, diminuição dos níveis de hormônio tireotrófico (TSH) e da secreção de hormônios tireoidianos, valores falsos positivos para catecolaminas urinárias, hiperglicemia, aumento dos níveis de sódio urinário, hiperpotassemia.

Sistema Nervoso Central: cefaleia, ansiedade.

Sistema dermatológico: piloereção, extravasamento no local da aplicação: isquemia tecidual ou necrose secundária a vasoespasmo e extravasamento, reação no local de aplicação.

Sistema oftálmico: indução de infarto bilateral da retina.

Sistema psiquiátrico: transtornos psicóticos, como delírios, alucinações e confusão mental.

Sistema renal: disúria e urgência miccional, nefrotoxicidade, poliúria.

Outros

Fls 9554
Proc. Nº 023/2023
Ass

Podem ocorrer efeitos desagradáveis incluindo dor precordial, dispneia e vasoconstrição indicada por aumento desproporcional na pressão diastólica. Ocasionalmente podem aparecer anormalidades na condução cardíaca. Pode ocorrer hipertensão associada a superdose. Uma vez que a dopamina é metabolizada pela MAO, a dose deve ser grandemente reduzida em pacientes recentemente tratados com substâncias que inibem esta enzima.

Em pacientes com distúrbios vasculares preexistentes, foram observadas alterações periféricas de tipo isquêmico com tendência à estase vascular e gangrena.

A meia-vida plasmática de DOPACRIS® é de cerca de 2 minutos, o que significa que eventuais efeitos colaterais podem ser controlados com a suspensão temporária ou definitiva da administração.

A frequência e a incidência dos eventos adversos não estão bem definidas devido às próprias condições para as quais o fármaco está indicado.

De forma similar à norepinefrina, DOPACRIS® provoca descamação e necrose isquêmica tecidual superficial da pele se ocorrer extravasamento. Para antagonizar o efeito vasoconstritor de um eventual extravasamento podem ser infiltrados na área afetada 5 a 10mg de fentolamina diluídos em 10 a 15mL de solução salina fisiológica, minimizando o aparecimento da necrose e da descamação.

A infusão de dopamina, mesmo em doses baixas, pode diminuir a concentração sérica de prolactina em pacientes graves.

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

10. SUPERDOSE

No caso de administração acidental de uma superdose, evidenciada por uma excessiva elevação da pressão sanguínea, deve-se reduzir a velocidade de administração ou descontinuar temporariamente o DOPACRIS® até que as condições do paciente se estabilizem. Como a duração de ação da dopamina é bastante curta, não há necessidade de cuidados adicionais. Caso estas medidas não estabilizem as condições do paciente, usar fentolamina, agente bloqueador alfa-adrenérgico de curta duração, por via intravenosa.

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

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0106

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo – SP

Fls 9555
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ nº 44.734.671/0008-28

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



RM_0106_01

Anexo B
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	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	----	----	----	9. Reações Adversa (VigiMed)	VPS	Ampolas de 10 mL
22/11/2018	1104180/18-3	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	I- Identificação do Medicamento (Composição)	VPS	Ampolas de 10 mL
13/09/2018	0892982/18-3	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	1. Indicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9.Reações adversas	VPS	Ampolas de 10 mL
03/10/2017	2075036/17-6	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	I- Identificação do medicamento.	VPS	Ampolas de 10 mL
10/11/2016	2476031/16-5	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2016	1795088/16-1	Similar-Alteração de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional Com Prazo de Análise	06/06/2016	I- Identificação do medicamento. III- Dizeres Legais	VPS	Ampolas de 10 mL
30/06/2014	0513432/14-3	10457– SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VPS	Caixa com 50 ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola de 2 mL.

Fls 9556
Proc. Nº 023/2023
Ass

21/10/2015	0927776/15-5	10457– SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VPS	Caixa com 50 ampolas de 2 mL e 50 estojos estéreis contendo 1 ampola de 2 mL.

Fls ____
Proc. Nº 023/2023
Ass

9558
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPOFARMA

HYPLEX® B
vitaminas do complexo B

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

Fls 9559
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO

Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar de 2 mL

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

cloridrato de tiamina (vit. B1)	4 mg
fosfato sódico de riboflavina (vit. B2)	1 mg
cloridrato de piridoxina (vit. B6)	2 mg
nicotinamida (vit. B3)	20 mg
dexpantenol (pro-vit. B5)	3 mg
excipientes (cloreto de sódio, fenol, água para injetáveis) q.s.p.	1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - INDICAÇÕES

Tratamento dos estados de hipovitaminoses do complexo B e suas manifestações. Na hipovitaminose do complexo B, beribéri sub clássico (pré-beribéri), pelagra, coadjuvante da terapêutica antibacteriana, convalescenças, dieta de ulcerosos e diabéticos, estomatite, glossite, colite, doença celíaca, esteatorreia, alcoolismo crônico, coma hepático, insuficiência hepática grave, queloses, queratite com vascularização córnea, dermatites, anorexia, astenia, neurites e polineurites de origem variada, crosta láctea.

2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA

Micronutrientes são definidos como compostos necessários para um adequado estado fisiológico do organismo e podem ser administrados por via oral, enteral ou parenteral. Este termo engloba as vitaminas e os oligoelementos. As vitaminas não podem ser sintetizadas pelo organismo e são divididas em dois grupos: as hidrossolúveis (complexo B, C, ácido fólico e biotina) e as lipossolúveis (A, D, E e K). A importância dos micronutrientes nos pacientes críticos é algo já definido, assim como na resposta imune do câncer, dos grandes queimados, da sepse e dos politraumatizados. O objetivo desta revisão foi de atualizar o estado de conhecimento sobre a suplementação de micronutrientes em pacientes com câncer, doenças cardiovasculares, síndrome do intestino irritável e do intestino curto, fibrose cística, insuficiências hepática, renal e respiratória, paciente cirúrgicos, grandes queimados, na pancreatite, nos politraumatizados, na sepse e na SIDA, em adultos. Para vários destes quadros, no período agudo e crítico, a suplementação deve ser realizada por via parenteral, sendo, após a recuperação do paciente, substituída pela via oral (1).

Leevy e colaboradores avaliaram as vitaminas do complexo B em pacientes hepatopatas de etiologia alcoólica e identificaram reduções significativas dos níveis plasmáticos e teciduais hepáticos de 2 ou mais vitaminas em mais de 40% dos pacientes desnutridos. Tal hipovitaminose pôde ou não estar associada a sintomas.

As deficiências de piridoxina foram muito frequentes, porém foram encontrados déficits também de outras vitaminas tais como tiamina, nicotinamida, riboflavina e ácido pantotênico, dentre outras. Várias anormalidades microscópicas foram identificadas, porém todas foram reversíveis com a administração parenteral e/ou oral das vitaminas deficientes, de modo isolado ou, mais comumente, combinado (2).

Em carta dirigida ao BMJ, Cook e Thomson afirmaram que, pela experiência deles, "a suplementação com vitaminas do complexo B, por via parenteral, deveria ser considerada como rotina no tratamento de pacientes selecionados para desintoxicação pelo álcool". Tais autores relataram que os pacientes que requerem tratamento parenteral são os que têm alto risco de deficiência de vitaminas do complexo B; a suplementação pela via oral é insuficiente para repor os estoques das vitaminas deficientes em alcoólatras crônicos, pois não são adequadamente absorvidas. Falha na reposição rápida destas vitaminas esteve associada com 17 a 20% de mortalidade e à alta morbidade dos pacientes que sobreviveram. Em

Fls 9560
Proc. Nº 023/2023
Ass

necropsias, 35% dos alcoólatras crônicos apresentaram lesões cerebrais compatíveis com a deficiência de enzimas do complexo B (3).
Em artigo de revisão, estes autores, junto com Hallwood, descreveram o papel importante das vitaminas do complexo B na etiologia e no tratamento das síndromes neuropsiquiátricas associadas com o abuso de álcool. É interessante notar que a deficiência de piridoxina pode levar a convulsões quando da retirada (abstinência) do álcool, a deficiência de nicotinamida pode levar à encefalopatia associada à pelagra, a deficiência de tiamina pode levar à síndrome da amnésia alcoólica e à degeneração do sistema nervoso, causando doenças como o beribéri e encefalopatias, e a deficiência de várias vitaminas do complexo B estão associadas à neuropatia periférica, incluindo a piridoxina, a nicotinamida e o ácido pantotênico. Vários sinais e sintomas neuropsiquiátricos também estão relacionados à deficiência de uma ou mais vitaminas do complexo B. A comparação entre o uso oral e o parenteral das vitaminas é descrito, com ênfase no benefício maior da via parenteral em pacientes alcoólatras crônicos (4).
Em 2002, o Royal College of Physicians do Reino Unido publicou seu Guia para o Manuseio da Encefalopatia de Wernicke nos Setores de Emergência e Acidentes (prontoatendimento). Segundo tal Guia, os pacientes que apresentassem evidência de abuso alcoólico crônico e que fossem suspeitos de desnutrição deveriam ser tratados com
a suplementação intravenosa ou intramuscular de vitaminas complexo B (5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- M. M. García e cols. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes em nutrición artificial. Nutrición Hospitalaria 2011; 26 (1): 37-47.
2- C. M. Leevy e cols. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. The American Journal of Clinical Nutrition 1965; 16 (4): 339-46.
3- C. C. H. Cook. Supplementation with parenteral B vitamins should be routinely considered. British Medical Journal 1997; 315: 1465 (letters).
4- C. C. H. Cook e cols. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. Alcohol & Alcoholism 1998; 33 (4): 317-36.
5- R. M. Otero e J. R. Cortés. Nutrición y alcoholismo crónico. Nutrición Hospitalaria 2008; 23 (sup. 2): 3-7.

3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O complexo B compreende uma série de substâncias hidrossolúveis, que se encontram em todas as espécies vegetais e animais, e são constituintes de sistemas enzimáticos importantes para o metabolismo do organismo.
Cada componente do complexo B tem sua ação biológica própria e serão considerados separadamente.

Vitamina B1: Também conhecida como tiamina, é um fator essencial no metabolismo dos carboidratos e é armazenada no fígado, coração, rins, etc. Porém as reservas dos tecidos esgotam-se rapidamente, o que torna necessário um suprimento extra desta vitamina. A tiamina é biotransformada em pirofosfato de tiamina e é esta sua forma de ação e armazenamento. O pirofosfato de tiamina funciona como coenzima no metabolismo intermediário dos carboidratos, promovendo a liberação de energia dos alimentos sob forma de adenosina trifosfato (ATP). A manifestação clínica mais importante da carência de tiamina é o beribéri.

Vitamina B2: Também conhecida como riboflavina, é amplamente distribuída no reino vegetal e animal. As necessidades do organismo em relação à riboflavina aumentam durante a gravidez e a lactação. Admite-se que o suco gástrico desdobre a riboflavina em proteína e nas coenzimas flavinamononucleotídeo (FMN) e flavinadinucleotídeo (FAD), formas as quais a riboflavina passaria a atuar, desempenhando papel importante na respiração celular, em processos oxidativos biológicos e indiretamente na manutenção da integridade dos eritrócitos.

Vitamina B6: Também chamada piridoxina, é o nome genérico de 3 substâncias naturais: piridoxal, piridoxol e piridoxamina. Age como coenzima em inúmeros sistemas enzimáticos relacionados com os aminoácidos.

Nicotinamida: Também conhecida como fator PP (preventivo da pelagra), intervém nos processos enzimáticos relacionados com a oxidação celular e sua presença é necessária para integridade funcional da pele, mucosa digestiva e SNC. A deficiência da nicotinamida produz no homem a afecção chamada pelagra.

Fls 9561
Proc. Nº 023/2023
Ass.

D-pantenol: O dexpantenol é um ácido análogo ao D-pantotênico que aumenta a quantidade da coenzima A disponível para a síntese de acetilcolina. Esse aumento da formação da acetilcolina aumenta o peristaltismo e o tônus intestinal.

4 - CONTRAINDICAÇÕES
Reconhecida hipersensibilidade às vitaminas do complexo B, tratamento de hipovitaminoses específicas graves, pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
As vitaminas do complexo B em geral são bem toleradas, porém podem ocorrer, eventualmente, reações alérgicas ou ainda outros efeitos indesejáveis, não previstos e dependentes da tolerância individual ao medicamento.
Em raras ocasiões a vitamina B1 ou tiamina, pode produzir transtornos alérgicos, quando administrada parenteralmente, produzindo choque anafilático. Por esta razão, deve-se evitar a via parenteral em pacientes que tenham revelado sinais de intolerância a vitamina B1 por via oral.
O Hyplex® B não deve ser utilizado em pacientes que apresentem problemas renais. Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Hyplex® B não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente, observando-se controle contínuo através do hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso, as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico.

Uso na Gravidez e Lactação
Não há restrições ao seu emprego na gravidez ou lactação, já que preparações multi-vitamínicas com ou sem sais minerais podem ser úteis nestes e outros períodos de exigências aumentadas.

Uso em Pacientes Idosos
O produto poderá ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que observadas as precauções referentes ao produto.

6 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso do produto concomitantemente com barbitúricos diminui o efeito terapêutico da vitamina B1.
Hyplex® B não deve ser administrado a pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada, pois a vitamina B6 reduz o efeito terapêutico daquela droga. Isso parece não ocorrer quando a levodopa está associada a inibidores da descarboxilase.

7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Você deve conservar Hyplex® B em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução límpida e amarela

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

8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

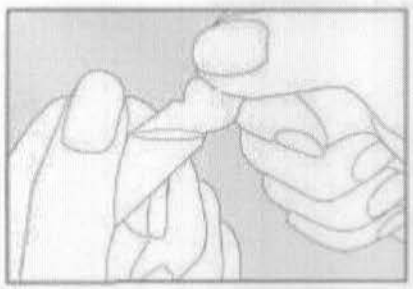
Adultos: administrar cerca de 1 a 2 ampolas por dia por via intramuscular ou em dias alternados. Esta posologia pode ser modificada a critério médico.
Para administração intravenosa, Hyplex® B deve ser previamente diluído em soro fisiológico 0,9% ou glicosado 5% em um volume maior ou igual a 500 mL, sendo preferencialmente 1000 mL e infundido lentamente (gota-a-gota).

Fls 9562
Proc. Nº 023/2023
Ass

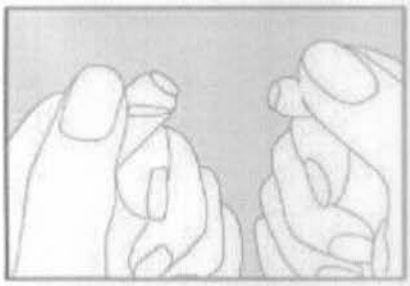
A solução diluída é estável por 24 horas em temperatura ambiente, com pequena perda de atividade, desde que protegida da luz e calor. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva o em papel alumínio (Handbook on injectable drugs 16ª edition).

MODO DE USAR

Instruções para a abertura da ampola de vidro de Hyplex® B



1. Fazer o líquido eventualmente contido na parte superior da ampola passar para a parte inferior por meio de movimentos circulares ou pequenos golpes de dedo.



2. Segurando firmemente o corpo da ampola numa mão, aplicar com a outra uma força sobre a parte superior, até o rompimento do gargalo da ampola.

3. Após aberta a ampola, insira a seringa a ser utilizada na abertura. Inverta a ampola de vidro e retire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente.

É comum permanecer um discreto volume de líquido no interior da ampola. Quando esvaziada, remova a ampola da seringa, mantendo o seu êmbolo puxado.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

9 - REAÇÕES ADVERSAS

Em pacientes com reconhecida hipersensibilidade à tiamina podem ocorrer fenômenos alérgicos caracterizados por eritema, prurido, náuseas, vômitos e reação anafilática. Esses fenômenos são raros, parecendo estar mais relacionados à administração endovenosa de tiamina pura. A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessas alterações.
Em alguns pacientes podem ocorrer dor e irritação no local da aplicação da injeção.

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

10 - SUPERDOSE

Não existem relatos de efeitos atribuíveis a superdosagens. As manifestações alérgicas deverão ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticoides. Nas reações anafiláticas, utilizar adrenalina (subcutânea

Fls 9563
Proc. Nº 023/2023
Ass.

ou endovenosa) e corticóides endovenosos. Promover reposição hídrica e alcalinização com bicarbonato de sódio.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0029

Farm. Resp.: 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

C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
----	----	----	30/06/2010	55422410/3	1890 - ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	09/07/2010	Atualizações das informações de eficácia e segurança do medicamento	VP / VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
----	----	----	25/01/2012	00710671/29	10273 - ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) - adequação à RDC 47/2009	27/01/2012	Harmonização de texto de bula em conformidade com a RDC 47/2009	VP / VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
05/04/2013	02568611/36	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Harmonização de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP / VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
14/08/2018	0802817/18-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Atualização de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP/VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 9564
Proc. Nº 023/2023
Ass

17/11/2020	4051084/20-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração no item 9. Reações adversas	VP/VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
17/03/2021	*será gerado após a presente transação eletrônica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração dos Dizeres Legais	VP/VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML



Fls 9566
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

DESLANOL®

(deslanosídeo)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

0,2 mg/mL

Fls 9567
Proc. Nº 023/2023
Ass

DESLANOL®

deslanosídeo

União Química
farmacêutica nacional S/A

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Solução injetável 0,2 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
deslanosídeo ..... 0,2 mg
Veículo: ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, álcool etílico, glicerol e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
DESLANOL é indicado para tratamento de insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica de todos os tipos, qualquer que seja sua fase, especialmente as associadas com fibrilação ou *flutter* supraventricular e aumento da frequência cardíaca em pacientes de todas as idades. Também é indicado para tratamento de taquicardia paroxística supraventricular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O deslanosídeo tem sido capaz de tratar arritmias, como fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia atrial paroxística e insuficiência cardíaca congestiva. O deslanosídeo é semelhante à digoxina, mas tem início de ação ligeiramente mais rápido e pode ser mais vantajoso do que a digoxina para digitalização de emergência [1]. No entanto, digoxina está disponível tanto em formas orais quanto parenterais e sendo equivalente ao deslanosídeo em todos os outros parâmetros farmacodinâmicos.
O deslanosídeo não oferece vantagens significativas em relação à digoxina.
O deslanosídeo é um glicosídeo cardíaco com as mesmas ações farmacológicas da digoxina. Todos os digitálicos afetam o coração, aumentando a força de contração do miocárdio, aumentando o período refratário do nódulo atrioventricular e alterando o nó sinoatrial através do sistema nervoso simpático e do parassimpático [2,3].

Arritmias cardíacas
O deslanosídeo é administrado por via intravenosa para o tratamento de arritmias, incluindo fibrilação auricular, palpitação auricular e taquicardia auricular paroxística. Não está indicado em taquicardia ou sístoles prematuras na ausência de insuficiência cardíaca [3].
É eficaz para tratar a fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia atrial paroxística. A dose habitual de deslanosídeo é de 1,6 mg (8 mL) administrados por via intravenosa numa dose única ou duas doses 4 mL (0,8 mg) injetados 4 a 12 horas de intervalo. Após a digitalização parenteral foi estabelecida a terapia de manutenção com um glicosídeo cardíaco por via oral devendo começar dentro de 12 horas [1,2,3,4].

Insuficiência cardíaca congestiva
O deslanosídeo é utilizado para a insuficiência cardíaca congestiva com a administração através de injeção intravenosa ou intramuscular.
O deslanosídeo tem sido eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Ambas as falhas ventricular direita e esquerda ou uma combinação das duas, tem respondido à terapia com deslanosídeo. A dose habitual de deslanosídeo é de 1,6 mg (8 mL) administrados por via intravenosa numa dose única ou duas doses 4 mL (0,8 mg) injetados com intervalo de 4 a 12 horas. O deslanosídeo pode também ser administrados por via intramuscular em duas porções separadas de 0,8 mg (4 mL) injetados em dois sítios diferentes. Após a digitalização parenteral foi estabelecida a terapia de manutenção com um glicosídeo cardíaco por via oral, devendo começar dentro de 12 horas [1,2,3,4,5].
O deslanosídeo foi eficaz para tratar a insuficiência cardíaca congestiva secundária a um caso de doença de descompressão. Um homem de 32 anos desenvolveu as curvas descompensadas enquanto trabalhava em um esgoto sob pressão. O deslanosídeo 0,8 mg e 0,4 mg foram administrados por via intravenosa pelo salva-vidas. Digitalização de manutenção foi realizada com a digoxina até aproximadamente 1 semana antes da alta do paciente [5].

Doença cardíaca
O deslanosídeo tem eficácia semelhante a da digoxina para o tratamento de várias arritmias e insuficiência cardíaca congestiva. Para digitalização de emergência deslanosídeo tem um início de ação um pouco mais rápido e pode ser mais vantajoso que a digoxina. No entanto, digoxina é fornecido em tanto em forma oral quanto parenteral e é equivalente a deslanosídeo em todos os outros fatores farmacodinâmicos [1,3,4,6].

Referências bibliográficas
1. Doherty JE: O uso clínico de digitálicos: uma atualização. Cardiology, 1985; 72:225-254.
2. USPDIUSPDI: Informações sobre Drogas para o Profissional de Saúde, 10. EUA Pharmaceutical Convenção, Inc, Rockville, MD, 1990.
3. Informação de produto: Cedilanid-D (R), deslanoside. Sandoz Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, 1990.
4. Reynolds JEF (ed): Martindale: The Extra Pharmacopoeia, (versão eletrônica). Micromedex, Inc. Denver, CO 1990.
5. Kindwall EP & Margolis I: Gestão de doença descompressiva grave com tratamento auxiliar para recompressão: relato de caso. Aviat Space Environ Med 1975; 46:1065-1068.
6. Smith TW, Antman EM, Friedman PL, *et al*: glicosídeos digitálicos: mecanismos e manifestações de toxicidade. Prog cardiovascular Dis 1984; 26:413-458.

9568
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O deslanosídeo é um dos glicosídeos naturais da *Digitalis lanata*; aumenta a contratilidade cardíaca, diminui a frequência cardíaca (pela prolongação do período refratário do nódulo AV) e alivia a sintomatologia clínica da insuficiência cardíaca (congestão venosa, edema periférico, etc.).

Propriedades farmacocinéticas

A ação terapêutica começa entre 5 - 30 minutos após injeção intravenosa e o efeito máximo é obtido em 2 - 4 horas.
A absorção gastrintestinal é da ordem de 60% - 75%. O volume de distribuição é de cerca de 4,5 L/kg (variação 2,0 - 8,1), e a ligação às proteínas é de 25%. A meia-vida de eliminação é de cerca de 40 horas.
Um dos principais metabólitos é a digoxina. 50% da dose administrada são excretados pelos rins, principalmente na forma de lanatosídio C.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DESLANOL não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade ao deslanosídeo ou aos demais componentes de fórmula.
DESLANOL não deve ser utilizado nos seguintes casos:
- bloqueio atrioventricular completo
- bloqueio atrioventricular de 2° grau (especialmente 2:1);
- parada sinusal;
- bradicardia sinusal excessiva.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o tratamento com essa classe de medicamento, os digitálicos, o paciente deve ser mantido sob controle, a fim de evitar efeitos secundários devido a uma dosagem excessiva.
Não se deve administrar cálcio por via parenteral a pacientes que utilizem esse tipo de medicamento.
Na presença de *cor pulmonale* crônico, insuficiência coronariana, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal ou hepática, a posologia deve ser reduzida. Isto implica em um ajuste cuidadoso da posologia também em pacientes idosos, nos quais uma ou mais destas doenças podem estar presentes.
Durante o tratamento com digitálicos o paciente deve ser mantido sob controle, a fim de evitar efeitos secundários devido a uma dosagem excessiva.

Gravidez e lactação

Estudos demonstraram que o deslanosídeo exerce efeitos teratogênico em animais, entretanto não existe estudo controlado em mulheres.
Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se esta amamentando.

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

Pacientes idosos

Para pacientes idosos, em casos de incidência de *cor pulmonale* crônico, insuficiência coronariana, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal ou hepática, um ajuste cuidadoso da posologia deve ser realizado. O nível sérico de creatinina pode ser normal, mesmo nestes pacientes com insuficiência renal, devido a massa muscular reduzida e a baixa produção de creatinina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os digitálicos podem interagir com o cálcio, medicamentos psicotrópicos, incluindo o lítio e medicamentos simpatomiméticos, e essa interação pode aumentar o risco de arritmias cardíacas. Portanto, estes medicamentos devem ser administrados com cautela. Em casos de medicação concomitante, a dose de glicosídeos cardíacos deve ser reduzida.
A digoxina, um digitálico semelhante ao deslanosídeo, também pode interagir com quinidina, antagonistas de cálcio, amiodarona, espironolactona e triantereno, levando a um aumento na concentração da digoxina.
Os antibióticos, como a eritromicina e a tetraciclina, podem, indiretamente, causar um aumento na concentração, alterando a flora intestinal e, desta forma, interferindo no metabolismo do medicamento.
Os diuréticos depletores de potássio, corticosteroides e a anfotericina B podem contribuir para a intoxicação digitálica, interferindo no balanço eletrolítico, como hipopotassemia.
Também pode haver interação com a espironolactona, que pode influenciar na concentração de digoxina, alterando resultados de avaliação de digoxina; portanto, os mesmos devem ser interpretados com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: solução límpida incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Analogamente a todos glicosídeos cardíacos, a posologia deve ser cuidadosamente adaptada às necessidades individuais do paciente.
As injeções por via intravenosa devem ser administradas vagarosamente.

Adultos

9569
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Digitalização rápida (24 horas) em casos de urgência: IV ou IM: 0,8 – 1,6 mg = 4 – 8 mL = 2 – 4 ampolas (em 1 – 4 doses fracionadas);
- Digitalização lenta (3 – 5 dias): IV ou IM: 0,6 – 0,8 mg diariamente = 3 – 4 mL = 1 ½ - 2 ampolas (pode ser fracionada);
- Terapia de manutenção: (dose diária média + variação nas doses): IM (IV é possível): 0,4 mg (0,2 - 0,6 mg) = 2 mL (1 – 3 mL = ½ a 1 ½ ampolas).
- Dosagem máxima: a dose de 2 mg/dia não deve ser excedida.

Crianças
Crianças, e especialmente as pequenas (lactentes), requerem de modo geral doses maiores que os adultos, em relação ao peso corpóreo. Todavia existem diferenças consideráveis entre os pacientes, e a seguinte dose é fornecida para orientação:
- Digitalização rápida (24 horas) em casos de urgência: IV ou IM: 0,02 – 0,04 mg/kg diariamente em 1 – 3 doses fracionadas.

Posologia em casos especiais
Na presença de *cor pulmonale* crônico, insuficiência coronariana, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal ou hepática, a posologia deve ser reduzida. Isso implica em um ajuste cuidadoso da posologia também em paciente idosos, nos quais uma ou mais destas doenças podem estar presentes. Apesar de insuficiência renal nestes pacientes, o nível sérico de creatinina pode ser normal, devido a massa muscular reduzida e a baixa produção de creatinina.
Como na insuficiência renal a farmacocinética pode ser alterada, o ajuste da posologia deve ser feito através da dosagem dos níveis séricos da digoxina. Quando isto não for possível, os seguintes conselhos podem ser úteis: de modo geral a dose deve ser reduzida para cerca da mesma porcentagem que a redução no *clearance* (depuração) de creatinina. Caso o *clearance* (depuração) de creatinina não tenha sido determinado, pode ser estimado em homens pela determinação da concentração de creatinina sérica (Ser), aplicando-se a fórmula (140 – idade) / Ser. Para mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85. Na insuficiência renal grave o nível sérico de digoxina deve ser determinado a intervalos de cerca de 2 semanas, ao menos durante o período inicial do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos adversos associados ao tratamento com deslanosídeo podem ser os seguintes: 25% dos pacientes hospitalizados que recebem digitálicos apresentam algum sinal de intoxicação digitálica (sintomas que podem ocorrer com doses terapêuticas do medicamento, tais como anorexia, náusea e vômitos, visão embaçada e desorientação sendo a arritmia cardíaca a manifestação mais importante e comum). A intoxicação digitálica ocorre devido à administração concomitante de diuréticos que levam a diminuição dos níveis de potássio.

Os efeitos colaterais mais frequentes, especialmente após os primeiros sintomas da dosagem excessiva, são: **Distúrbios do sistema nervoso central e gastrintestinais:** anorexia, náusea, vômito, fraqueza, dor de cabeça, apatia e diarreia. Em raras ocasiões, especialmente em pacientes arterioscleróticos idosos: confusão, desorientação, afasia e distúrbios visuais, incluindo cromatopsia, sudorese fria, convulsões, síncope e morte.
Distúrbios da frequência cardíaca, condução e ritmo: bradicardia acentuada e parada cardíaca no eletrocardiograma, rebaixamento do segmento ST com inversão pré-terminal da onda T. As reações cutâneas alérgicas (prurido, urticária, erupções maculares) e ginecomastia ocorrem muito raramente.

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

10. SUPERDOSE
Em casos de superdose grave e aguda ou crônica deve-se suspender o DESLANOL. É essencial o monitoramento do eletrocardiograma contínuo. O tratamento com anticorpos específicos pode ser considerado.

Tratamento geral em casos de superdosagem
Os sais de potássio são comumente utilizados, especialmente em casos de hipocalemia: 0,5 a 1 g de cloreto dissolvido em água, administrado por via oral várias vezes ao dia, até 3 – 6 g (40 a 80 mEq K^+), para adultos desde que a função renal esteja conservada. Em casos urgentes utilizar infusão intravenosa de 40 a 80 mEq (diluída para uma concentração de 40 mEq por 500 mL) a uma velocidade máxima de 20 Eq/hora (utilizar monitoração ECG) ou a uma velocidade mais lenta no caso de irritação local dolorosa. Recomenda-se a administração de magnésio na presença de hipomagnesemia.

Tratamento de taquiarritmias: nos casos de arritmia ventricular grave sem bloqueio AV, injeção IV lenta de lidocaína. Os pacientes com funções cardíaca e renal normais, geralmente respondem a uma injeção intravenosa inicial (vagarosa por 2 - 4 minutos) de 1 - 2 mg/kg de peso corpóreo seguida por uma infusão IV de 1 - 2 mg/minuto. Nos pacientes com funções cardíacas e/ou renal comprometidas, a posologia deve ser reduzida de acordo. Se houver bloqueios AV de 2° e 3° graus concomitantes, não se deve administrar lidocaína antes que o tratamento com marcapasso seja instituído. Os seguintes medicamentos já foram utilizados, os quais também podem ser úteis em arritmias supraventriculares: agentes betabloqueadores, procainamida, bretílio e fenitoína.
A cardioversão somente deve ser empregada no tratamento de fibrilação ventricular, desde que de outra forma pode precipitar arritmias mais graves.

Tratamento de bradiarritmias e bloqueio AV: atropina; marcapasso se forem observados bloqueio AV grave, parada sinusal ou assistole; como tratamento de emergência, antes da inserção de um eletrodo para o marcapasso, uma infusão IV de isoproterenol pode ser útil.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1229

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90.
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18

Fls 9570
Proc. Nº 023/2023
Ass

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP 37560-100
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

OU

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90.
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP 37560-100
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/01/2022.

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 do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO – VOCABULÁRIO CONTROLADO	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL
15/01/2021	0191076/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2020	2168908/20-3	10544 - SIMILAR - Notificação de reativação de fabricação ou importação	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL
19/05/2016	1779897/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	1155264/16-6	10136 – SIMILAR – Inclusão de Local de Embalagem Secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL

Fls 9571
Proc. Nº 023/2023
Ass

08/04/2015	0301744/15-3	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	08/04/2015	0301744/15-3	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	08/04/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL
26/05/2014	0410036/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2014	0410036/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL



Fls 9573
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

fosfato dissódico de dexametasona

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

2 mg/mL

4 mg/mL

9574
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
fosfato dissódico de dexametasona
Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 2 mg/mL: Cartucho com 2 ampolas de vidro transparente com 1 mL
Solução injetável 2 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL
Solução injetável 2 mg/mL: Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1 mL

Solução injetável 4 mg/mL: Cartucho com 1 ampola de vidro transparente com 2,5 mL
Solução injetável 4 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2,5 mL
Solução injetável 4 mg/mL: Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 2,5 mL

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada ampola de 1 mL de fosfato dissódico de dexametasona injetável contém:
fosfato dissódico de dexametasona (equivalente a 2,0 mg de dexametasona ácido fosfórico) ..... 2,19 mg
Excipientes: citrato de sódio, edetato dissódico, metabissulfito de sódio, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis.

Cada ampola de 2,5 mL de fosfato dissódico de dexametasona injetável contém por mL:
fosfato dissódico de dexametasona (equivalente a 4,0 mg de dexametasona ácido fosfórico) ..... 4,37 mg
Excipientes: citrato de sódio, edetato dissódico, metabissulfito de sódio, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
fosfato dissódico de dexametasona injetável é destinado ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

Indicações específicas:
A. Por injeção intravenosa ou intramuscular, quando não seja viável a terapia oral:
Insuficiência adrenocortical primária: fosfato dissódico de dexametasona injetável possui atividade predominantemente glicocorticoide, com baixa atividade mineralocorticoide. Por isso, não constitui terapia completa de substituição e seu uso deve ser suplementado com sal e/ou desoxicorticosterona. Quando assim suplementado, fosfato dissódico de dexametasona injetável é indicado na deficiência de toda atividade adrenocortical, como na insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison) ou após adrenalectomia bilateral, que requer substituição da atividade glicocorticoide e mineralocorticoide.

Insuficiência adrenocortical relativa: na insuficiência adrenocortical relativa, que pode ocorrer após a cessação da terapia prolongada com doses supressivas de hormônios adrenocorticais, a secreção mineralocorticoide pode estar inalterada. A substituição por hormônio que atue predominantemente como glicocorticoide pode ser suficiente para restabelecer a função adrenocortical. Quando é imperativo instituir-se imediata proteção, fosfato dissódico de dexametasona injetável pode ser eficaz dentro de minutos após a aplicação e constituir medida capaz de salvar a vida.

Proteção pré e pós-operatória: pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral ou hipofisectomia ou a qualquer outro procedimento cirúrgico, em que a reserva adrenocortical for duvidosa e no choque pós-operatório refratário à terapia convencional.

Tireoidite subaguda.

Choque: fosfato dissódico de dexametasona injetável é recomendado para o tratamento auxiliar do choque, quando se necessitam altas doses (farmacológicas) de corticosteroides como, por exemplo, no choque grave de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica. O tratamento com fosfato dissódico de dexametasona injetável é auxiliar e não substituto das medidas específicas ou de apoio que o paciente possa requerer.

Distúrbios reumáticos: como terapia auxiliar na administração a curto prazo (durante episódio agudo ou exacerbação) em espondilose pós-traumática, sinovite da espondilose, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem requerer terapia de manutenção com baixas doses), bursite aguda e subaguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, artrite gotosa aguda, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Doença do colágeno: durante exacerbação ou terapia de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) e cardite reumática aguda não especificada.

Doenças dermatológicas: pênfigo não especificado, eritema polimorfo grave (eritema multiforme), dermatite esfoliativa, dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite seborreica grave não especificada, psoríase grave e micose fungoide.

Estados alérgicos: controle de afecções alérgicas graves ou incapacitantes, intratáveis com tentativas adequadas de tratamento convencional, asma brônquica, dermatite de contato não especificada, dermatite atópica não especificada, outras reações do soro, rinites alérgicas perenes ou sazonais, reações de hipersensibilidade a drogas, reações urticariformes por transfusão, edema da laringe não infeccioso agudo e choque anafilático não especificado (epinefrina é o medicamento de primeira escolha).

Oftalmopatias: graves processos alérgicos e inflamatórios, agudos e crônicos envolvendo os olhos e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica, ceratite não especificada, úlceras de córnea marginais alérgicas, herpes zóster oftálmico, írite e iridociclite não especificada, coriorretinite, uveíte posterior e coroidite difusas, neurite óptica, oftalmia simpática e inflamação do segmento anterior do olho.

Fls 9575
Proc. Nº 023/2023
Ass

Doenças gastrintestinais: para apoiar o tratamento durante o período crítico da doença em colite ulcerativa (terapia sistêmica) e doença de Crohn [enterite regional] (terapia sistêmica).

Doenças respiratórias: sarcoidose não especificada do pulmão sintomática, eosinofilia pulmonar, não classificada em outra parte (síndrome de Loeffler) não controlável por outros meios, beriliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando simultaneamente acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada e pneumonite devida a alimento ou vômito.

Distúrbios hematológicos: anemia hemolítica adquirida autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática em adultos (administração somente intravenosa; é contraindicada a via intramuscular), trombocitopenia secundária em adultos, aplasia pura da série vermelha, adquirida (eritroblastopenia - anemia por deficiência de hemácias) e anemia hipoplástica constitucional (eritroide).

Doenças neoplásicas: no tratamento paliativo de distúrbios do metabolismo do cálcio associada ao câncer, leucemias e linfomas do adulto e leucemia aguda da infância.

Estados edematosos: para induzir diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devido ao lúpus eritematoso.

Edema cerebral: fosfato dissódico de dexametasona injetável pode ser usado para tratar pacientes com edema cerebral de várias causas: a) associado com tumores cerebrais primários ou metastáticos; b) associado com neurocirurgia; c) associado com lesão craniana ou pseudotumor cerebral; d) associado com acidente vascular cerebral (ictus cerebral), exceto hemorragia intracerebral. Também pode ser utilizado no pré-operatório de pacientes com hipertensão intracraniana secundária a tumores cerebrais ou como medida paliativa em pacientes com neoplasias cerebrais inoperáveis ou recidivantes. O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável no edema cerebral não constitui substituto de cuidadosa avaliação neurológica e tratamento definitivo, tal como neurocirurgia ou outros tratamentos específicos.

Várias: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente, quando simultaneamente acompanhado por adequada quimioterapia antituberculosa, triquinose com comprometimento neurológico ou miocárdico.

Prova diagnóstica da hiperfunção adrenocortical
Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido: profilaxia pré-natal.
O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável em mães com alto risco de parto prematuro mostrou reduzir a incidência da síndrome da angústia respiratória do recém-nascido.

B. Por injeção intra-articular ou nos tecidos moles: como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para apoio do paciente durante episódio agudo ou exacerbação) em sinovite da osteartrite, artrite reumatoide não especificada, bursite aguda e subaguda, artrite gotosa aguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, osteoartrite pós-traumática.

C. Por injeção intralesional: cicatriz queloides, lesões inflamatórias localizadas hipertróficas, infiltradas de líquen plano, psoríase vulgar em placas, granuloma anular e líquen simples crônico (neurodermatite), lúpus eritematoso discoide, *Necrobiosis lipoidica diabeticorum*, alopecia areata. Pode também ser útil em tumores císticos de aponeurose ou tendão (gânglios).

D. Por injeção intravenosa: pacientes com COVID-19 grave (saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente, sinais de pneumonia, sinais de desconforto respiratório grave) ou crítica (necessidade de tratamento de manutenção da vida, síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse, choque séptico).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo duplo cego foram randomizadas 123 crianças com suspeita de artrite bacteriana hematogênica que receberam dexametasona ou soro por 4 dias. A terapia principal do agente etiológico com antibiótico foi adaptada de acordo com a idade e patógeno estabelecido. Das 123 crianças participantes, 61 foram designadas no grupo da dexametasona e 62 no grupo placebo. Concluiu-se que um período curto de dexametasona reduziu a disfunção residual e encurtou significativamente a duração dos sintomas nas crianças com comprovada artrite séptica hematogênica. Estes resultados sugerem que com 4 dias de uso de dexametasona em baixas doses administradas precocemente, beneficia crianças com artrite séptica hematogênica.
Em um estudo retrospectivo analítico o curso puerperal de 43 mulheres com síndrome HELLP pós-parto (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia) que foram tratadas com dexametasona, foram comparados com àqueles de 237 pacientes similares que não receberam corticosteroides. A dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 12 horas foi administrada até que a remissão da doença foi observada nos pacientes tratados, momento em que até duas doses adicionais de 5 mg por via intravenosa, foi administrada em intervalos de 12 horas. Concluiu-se que pacientes que receberam a dexametasona na síndrome HELLP pós-parto, tiveram um menor curso da doença, recuperação mais rápida, menor morbidade e menor necessidade de outra terapia intervencionista, quando comparado a pacientes com síndrome HELLP que não receberam a dexametasona.

Em estudo clínico controlado e aberto comparando uma gama de tratamentos possíveis em pacientes que foram hospitalizados com Covid-19, os pacientes foram aleatoriamente designados para receber dexametasona oral ou intravenosa (em uma dose de 6 mg uma vez ao dia) por até 10 dias ou para receber cuidados habituais isolados. O desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias. Um total de 2.104 pacientes foram designados para receber dexametasona e 4321 para receber os cuidados habituais. Na avaliação geral, 482 pacientes (22,9%) no grupo de dexametasona e 1110 pacientes (25,7%) no grupo de tratamento usual morreram dentro de 28 dias após a randomização (razão da taxa ajustada para idade, 0,83; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,75 a 0,93; P <0,001). As diferenças proporcionais e absolutas, de mortalidade entre os grupos variou consideravelmente de acordo com nível de suporte respiratório que os pacientes estavam recebendo no momento da randomização. No grupo de dexametasona, a incidência de morte foi menor do que no grupo de tratamento usual entre os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (29,3% vs. 41,4%; taxa de razão, 0,64; IC de 95%, 0,51 a 0,81) e entre aqueles que recebem oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (23,3% vs. 26,2%; razão de taxa, 0,82; IC de 95%, 0,72 a 0,94), mas não entre aqueles que não estavam recebendo suporte respiratório na randomização (17,8% vs. 14,0% razão de taxas, 1,19; IC de 95%, 0,91 a 1,55).

Referências Bibliográficas
Odio Carla M., et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. Pediatr Infect Dis J, 2003; 22:883-8.

Fls 9576
Proc. Nº 023/2023
Ass

Martin J.N., et al. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1997; 177:1011-7.
RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. New England Journal of Medicine, 2020.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

fosfato dissódico de dexametasona injetável é um corticosteroide potente, altamente eficaz e versátil, que por ser uma verdadeira solução, pode ser administrado pela via intravenosa, intramuscular, intra-articular ou intrabursal. É um dos mais ativos glicocorticoides, sendo aproximadamente 25 a 30 vezes mais potente do que a hidrocortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes a dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e dos seus derivados intimamente relacionados a ela.

Propriedades farmacocinéticas

O volume de distribuição da dexametasona é de 2 L/kg. O metabolismo da dexametasona ocorre, em certa extensão, no fígado. A excreção ocorre em larga extensão nos rins e em menor extensão, na bile. A meia-vida de eliminação é de 1,88 a 2,23 horas.
O tempo médio estimado para início da ação terapêutica, em casos de reações alérgicas com a injeção intramuscular de fosfato dissódico de dexametasona injetável é de 8 a 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

fosfato dissódico de dexametasona injetável é contraindicado em infecções fúngicas sistêmicas (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**: anfotericina B").
Hipersensibilidade a sulfitos ou qualquer outro componente desta medicação. Administração de vacina de vírus vivo (Vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

fosfato dissódico de dexametasona injetável contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode provocar reações alérgicas, inclusive sintomas de anafilaxia e episódios asmáticos com risco de vida ou menos severos em alguns indivíduos suscetíveis. A prevalência global de sensibilidade a sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade a sulfito é encontrada mais frequentemente em indivíduos asmáticos do que nos não asmáticos.
Os corticosteroides podem exacerbar as infecções fúngicas sistêmicas e, portanto, não devem ser usados na presença de tais infecções, a menos que sejam necessários para o controle de reações medicamentosas devido à anfotericina B. Além disso, foram reportados casos nos quais, o uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona foi seguido de hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. Relatos da literatura sugerem uma aparente associação entre o uso de corticosteroides e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo após infarto recente do miocárdio; portanto, terapia com corticosteroides deve ser utilizada com muita cautela nestes pacientes.
Doses médias e grandes de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e maior excreção de potássio. Tais efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, salvo quando se utilizam grandes doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.
Insuficiência adrenocortical secundária induzida por drogas pode resultar da retirada muito rápida de corticosteroide e pode ser minimizada pela redução posológica gradual. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a cessação do tratamento. Por isso, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve-se reinstituir a terapia corticosteroide ou aumentar a posologia em uso.
Dada a possibilidade de prejudicar a secreção mineralocorticoide, deve-se administrar conjuntamente sal e/ou mineralocorticoide. Após terapia prolongada, a retirada dos corticosteroides pode resultar em sintomas de síndrome da retirada de corticosteroides, compreendendo febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência suprarrenal. Devido à ocorrência de raros casos de reações anafilactoides em pacientes sob tratamento corticosteroide por via parenteral, deve-se tomar medidas de precaução apropriadas antes da administração, especialmente quando o paciente tem antecedentes de alergia a qualquer medicamento. A administração de vacinas com vírus vivos é contraindicada em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Se forem administradas vacinas com vírus ou bactérias inativadas em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides, a resposta esperada de anticorpos séricos pode não ser obtida. Entretanto, pode ser feito procedimento de imunização em pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de substituição como, por exemplo, na doença de Addison.
O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável em altas dosagens ou por tempo prolongado pode causar imunossupressão semelhante a outros corticosteroides.
O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável na tuberculose ativa deve restringir-se aos casos de doença fulminante ou disseminada, em que se usa o corticosteroide para o controle da doença, em conjunção com o tratamento antituberculoso adequado. Se houver indicação de corticosteroides em pacientes com tuberculose latente ou reação à tuberculina, torna-se mister estreita observação, dada a possibilidade de ocorrer reativação da moléstia. Durante tratamento prolongado com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Os esteroides devem ser utilizados com cautela na colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade de iminente perfuração, abcessos ou outras infecções piogênicas, diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e *miastenia gravis*. Sinais de irritação peritoneal, após perfuração gastrintestinal, em pacientes recebendo grandes doses de corticosteroides, podem ser mínimos ou ausentes. Tem sido relatada embolia gordurosa como possível complicação do hipercortisolismo. Nos pacientes com hipotireoidismo e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteroides. Em alguns pacientes os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides. Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. Na malária cerebral, o uso de corticosteroides está associado com prolongamento do coma e com a maior incidência de pneumonia e hemorragia gastrintestinal. Os corticosteroides podem ativar amebíase latente ou estrongiloidíase ou exacerbar a moléstia ativa. Portanto, é recomendado excluir a amebíase latente ou ativa e a estrongiloidíase antes de iniciar a terapia com corticosteroide em qualquer paciente sob o risco ou com sintomas sugestivos dessas condições.
O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão do nervo óptico e estimular o desenvolvimento de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus. Os corticosteroides devem ser usados com cuidado em pacientes com herpes simples oftálmico devido à possibilidade de perfuração corneana.
As crianças de qualquer idade, em tratamento prolongado com corticosteroides, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao seu crescimento e desenvolvimento. A injeção intra-articular de corticosteroide pode produzir efeitos sistêmicos e locais. Pronunciado aumento da dor acompanhado de tumefação local, maior restrição do movimento articular, febre e mal-estar são sugestivos de artrite séptica. Se ocorrer esta complicação e confirmar-se o diagnóstico de Sépsis, deve-se instituir terapia antimicrobiana adequada. Deve-se evitar a injeção local de esteroide em área infectada. É necessário o exame adequado de qualquer líquido presente na articulação, a fim de se excluir processos sépticos. Frequentes injeções intra-articulares podem resultar em dano para os tecidos articulares. Os corticosteroides não devem ser injetados em

Fls 9577
Proc. Nº 023/2023
Ass

articulações instáveis. Os pacientes devem ser energicamente advertidos sobre a importância de não usarem demasiadamente as articulações sintomaticamente beneficiadas enquanto o processo inflamatório permanecer ativo.

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

Pelo fato de não terem sido realizados estudos de reprodução humana com corticosteroides, o uso destas substâncias na gravidez ou na mulher em idade fértil requer que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos para a mãe e o embrião ou feto. Crianças nascidas de mães que receberam durante a gravidez doses substanciais de corticosteroides devem ser cuidadosamente observadas quanto a sinais de hipoadrenalismo. Os corticosteroides aparecem no leite materno e podem inibir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteroides ou causar outros efeitos indesejáveis. Mães que tomam doses farmacológicas de corticosteroides devem ser advertidas no sentido de não amamentarem.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações medicamentosas relacionadas à dexametasona:

Interação medicamento-medicamento:
- Gravidade maior:
Efeito da interação: redução da eficácia antitumor.
Medicamento: aldesleucina.
Efeito da interação: redução do limiar de convulsão.
Medicamento: bupropiona.
Efeito da interação: redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.
Medicamento: darunavir, dasatinibe, etaverina, fosamprenavir, imatinibe, ixabepilona, lapatinibe, nilotinibe, praziquantel, quetiapina, romidepsina, sunitinibe, tensirolimo.
Efeito da interação: aumento do risco de infecção pelo microrganismo da vacina.
Medicamento: vacina de rotavírus vivo.
Efeito da interação: aumento do risco de desenvolver necrólise epidermoide bolhosa.
Medicamento: talidomida.

- Gravidade moderada:
Efeito da interação: aumento do risco de sangramento e/ou redução do efeito do outro medicamento.
Medicamento: acenocumarol, dicumarol, femprocumona, fluindiona, varfarina.
Efeito da interação: aumento do risco de ruptura de tendão.
Medicamento: alatrofloxacino, balofloxacino, cinoxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, enoxacino, esparfloxacino, fleroxacino, flumequina, gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, mesilato de trovafloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, prulifloxacino, rosoxacino, rufloxacino, temafloxacino, tosufloxacino.
Efeito da interação: redução do efeito do outro medicamento, fraqueza muscular e miopatia prolongada.
Medicamento: alcurônio, atracúrio, cisatracúrio, doxacúrio, galamina, hexaflurônio, metocurine, mivacúrio, pancurônio, pipecurônio, rocurônio, tubocurarina, vecurônio.
Efeito da interação: redução da eficácia da dexametasona.
Medicamento: aminoglutetimida, carbamazepina, equinácea, fenitoína, fosfenitoína, *Ma-Huang*, primidona, rifampicina, rifapentina.
Efeito da interação: prolongamento do efeito da dexametasona.
Medicamento: acetato de medroxiprogesterona, cipionato de estradiol, desogestrel, diacetato de etinodiol, dienogeste, drospirenona, etinilestradiol, etonogestrel, levonorgestrel, mestranol, norelgestromina, noretindrona, norgestimato, norgestrel, valerato de estradiol, *Saiboku-To*.
Efeito da interação: aumento do risco de hipocalemia.
Medicamento: anfotericina B lipossomal.
Efeito da interação: redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.
Medicamento: amprenavir, caspofungina, indinavir, mifepristona, sorafenibe.
Efeito da interação: resposta imunológica inadequada.
Medicamento: vacina adsorvida de antrax, vacina do bacilo vivo de *Calmette & Guerin*, vacina adsorvida do toxoide diftérico, vacina de *Haemophilus* B, vacina inativada de hepatite A, vacina do vírus da influenza, vacina da doença de *Lyme* (OspA recombinante), vacina de vírus vivo do sarampo, vacina meningocócica, vacina de vírus vivo da caxumba, vacina da coqueluche, vacina conjugada difteria e pneumocócica, vacina pneumocócica polivalente, vacina do vírus vivo da poliomielite, vacina da raiva, vacina do vírus vivo da rubéola, vacina da variola, toxoide tetânico, vacina tifoide, vacina do vírus da varicela, vacina do vírus da febre amarela.
Efeito da interação: aumento da exposição sistêmica à dexametasona.
Medicamento: aprepitanto, fosaprepitanto.
Efeito da interação: aumento do risco de ulceração gastrintestinal e concentrações séricas de aspirina subterapêuticas.
Medicamento: aspirina.
Efeito da interação: redução da eficácia do outro medicamento.
Medicamento: delavirdina, everolimo, mifepristona, saquinavir, tretinoína.
Efeito da interação: aumento do risco de linfocitopenia e/ou hiperglicemia.
Medicamento: irinotecano.
Efeito da interação: aumento da concentração plasmática da dexametasona e aumento do risco de seus efeitos adversos (miopatia, intolerância à glicose, síndrome de *Cushing*).
Medicamento: itraconazol, licorice, ritonavir.
Efeito da interação: aumento dos efeitos mieloproliferáticos do sargramostim.

Fls 9578
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medicamento: sargramostim.

- Gravidade menor:
Efeito da interação: aumento do risco de eventos adversos do albendazol.
Medicamento: albendazol.
Efeito da interação: redução da reatividade à tuberculina.
Medicamento: tuberculina.

Interação medicamento-exame laboratorial:
- Gravidade menor:
Efeito da interação: falso aumento dos níveis séricos de digoxina.
Exame Laboratorial: dosagem sérica de digoxina.
Efeito da interação: redução da retenção de I^{131} e da concentração de iodeto ligado à proteína.
Exames Laboratoriais: cintilografia tireoidiana diagnóstica e de controle para tireoidites.
Efeito da interação: resultado falso-negativo.
Exames Laboratoriais: teste de nitrotetrazólio azul e testes dermatológicos.

A literatura cita ainda as seguintes interações, apesar de não possuirem significância clínica relatada:
- O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em conjunto com corticosteroides em hipoprotrombinemia;
- fenitoína, fenobarbital, efedrina e rifampicina podem acentuar a depuração metabólica dos corticosteroides, resultando em níveis sanguíneos diminuídos e atividade fisiológica diminuída, requerendo portanto, ajuste na posologia de corticosteroide;
- Em pacientes que simultaneamente recebem corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, deve-se verificar frequentemente o tempo de protrombina pois há referências ao fato de os corticosteroides alterarem a resposta a estes anticoagulantes. Quando os corticosteroides são ministrados simultaneamente com diuréticos depletores de potássio, os pacientes devem ser estreitamente observados quanto ao desenvolvimento de hipocalemia;
- Pela ação hiperglicemiante do fosfato dissódico de dexametasona injetável, o uso com hipoglicemiantes orais e insulina necessita ajuste da dose de uma ou ambas as drogas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento apresenta uma validade de 24 meses a contar de data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e umidade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas: fosfato dissódico de dexametasona é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
fosfato dissódico de dexametasona injetável é apresentado nas seguintes concentrações: fosfato dissódico de dexametasona injetável 4 mg - cada mL contém 4 mg de dexametasona ácido fosfórico (igual a 3,33 mg de dexametasona ou cerca de 100 mg de hidrocortisona); fosfato dissódico de dexametasona injetável 2 mg - cada mL contém 2 mg de dexametasona ácido fosfórico. Estes produtos, como muitas outras preparações contendo esteroides, são sensíveis ao calor. Portanto, quando se deseja esterilizar externamente a ampola, não se deve autoclavá-la. Proteger contra o congelamento. Esta preparação pode ser retirada diretamente da ampola para aplicação, sem necessidade de mistura ou diluição. Ou se preferido, pode ser adicionada a solução fisiológica ou glicosada, sem perda de potência, e administrado gota a gota por via intravenosa. Soluções utilizadas para administração intravenosa, ou diluição posterior deste produto, não devem conter preservativos quando usadas no neonato, especialmente na criança prematura. Quando fosfato dissódico de dexametasona injetável é adicionado à solução de infusão intravenosa, a mistura deve ser utilizada dentro de 24 horas, pois soluções de infusão não contém conservantes. Devem observar-se as técnicas de assepsia usualmente indicadas para injeções.
A segurança e eficácia de fosfato de dissódico de dexametasona injetável somente é garantida na administração pelas vias intravenosa, intramuscular, intra-articular, intralesional ou nos tecidos moles.

Injeção intravenosa e intramuscular:
- A posologia inicial de fosfato dissódico de dexametasona injetável usualmente utilizada pode variar de 0,5 a 20 mg por dia, dependendo da doença específica a ser tratada. Geralmente, a faixa posológica parenteral é um terço ou a metade da dose oral, dada a cada 12 horas. Entretanto, em certas situações agudas, desesperadoras, com risco de vida, foram administradas doses maiores do que as recomendadas. Nestas circunstâncias, deve-se ter em mente que a absorção é mais lenta pela via intramuscular.
DEVE SER RESSALTADO QUE AS EXIGÊNCIAS POSOLÓGICAS SÃO VARIÁVEIS E DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS COM BASE NA DOENÇA A SER TRATADA E NA RESPOSTA DO PACIENTE. Se o uso do medicamento tiver que ser suspenso depois de administrado durante alguns dias, recomenda-se fazê-lo gradual e não subitamente. Em emergências, a dose usual de fosfato dissódico de dexametasona injetável para injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) é de 1 a 5 mL (4 a 20 mg): no choque deve ser utilizada apenas a via IV. Esta dose pode ser repetida até observar-se resposta adequada. Após melhora inicial, doses únicas de 0,5 a 1,0 mL (2 a 4 mg) devem ser repetidas segundo as necessidades. A posologia total diária geralmente não precisa exceder 20 mL (80 mg), ainda que se trate de afecção grave. Quando se deseja efeito máximo e constante, a posologia deve ser repetida com intervalos de três a quatro horas, ou mantidas gota a gota por via IV lenta. As injeções intravenosas e intramusculares são aconselhadas nas doenças agudas. Uma vez superada a fase aguda, e tão logo seja possível, substitui-se as injeções pela terapia esteroide por via oral.

Choque (de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica): a dose usual é de 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo, dada de uma só vez, em injeção intravenosa. Pode ser repetida após 2 a 6 horas, se o choque persistir. Como alternativa administram-se de uma só vez 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo de fosfato dissódico de dexametasona injetável em injeção intravenosa, seguida imediatamente pela mesma dose em gotejamento intravenoso. A terapia com fosfato dissódico de dexametasona injetável é auxiliar e não substituta da terapia convencional (Vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

9579
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

A administração de terapia corticosteroide em altas doses deve ser continuada apenas até que a condição do paciente tenha se estabilizado, o que usualmente não vai além de 48 a 72 horas.

Edema cerebral: associado com tumor cerebral primário ou metastático, neurocirurgia, trauma craniano, pseudotumor cerebral ou no pré-operatório de pacientes com aumento da pressão intracraniana secundária a tumor cerebral: inicialmente 10 mg (2,5 mL) de fosfato dissódico de dexametasona injetável pela via intravenosa, seguidos de 4 mg (1 mL) pela via intramuscular a cada 6 horas, até cederem os sintomas do edema cerebral. Usualmente, nota-se a resposta dentro de 12 a 24 horas; após 2 a 4 dias pode-se reduzir gradualmente a posologia até cessar a administração no período de 5 a 7 dias. Altas doses de fosfato dissódico de dexametasona injetável são recomendadas para iniciar terapia intensiva a curto prazo do edema cerebral agudo, com risco de vida. Após o esquema posológico "de ataque" do primeiro dia de tratamento, a posologia é reduzida gradualmente durante o período de 7-10 dias, e a seguir, reduzida a zero nos próximos 7 a 10 dias. Quando se requer terapia de manutenção, deve-se passar para dexametasona oral, tão logo seja possível.
Sugestão de esquema posológico em altas doses no edema cerebral (vide quadro abaixo).

Esquema proposto de altas doses para edema cerebral

	Adultos	Crianças (35 kg ou mais)	Crianças (menos de 35 kg)
Dose inicial	**50 mg IV**	**25 mg IV**	**20 mg IV**
1° dia	8 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
2° dia	8 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
3° dia	8 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
4° dia	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas
5° - 8° dia	4 mg IV cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas	2 mg IV cada 6 horas
após este período	reduzir 4 mg diariamente	reduzir 2 mg diariamente	reduzir 1 mg diariamente

No controle paliativo de pacientes com tumores cerebrais recidivantes ou inoperáveis: o tratamento de manutenção deve ser individualizado com fosfato dissódico de dexametasona injetável, dexametasona comprimidos ou dexametasona elixir. A posologia de 2 mg, 2 a 3 vezes por dia, pode ser eficaz.

Associado com acidente vascular cerebral agudo (excluindo hemorragia intracerebral): inicialmente 10 mg (2,5 mL) de fosfato dissódico de dexametasona injetável pela via intravenosa, seguidos de 4 mg pela via intramuscular a cada 6 horas, durante 10 dias. Nos 7 dias subsequentes, as doses devem ser gradualmente ajustadas até chegar a zero.
Deve-se utilizar a menor posologia necessária para o edema cerebral.

Por injeção intravenosa: Para pacientes como COVID-19 grave (saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente, sinais de pneumonia, sinais de desconforto respiratório grave) ou crítica (necessidade de tratamento de manutenção da vida, síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse, choque séptico), deve ser administrado fosfato dissódico de dexametasona na dose de 6 mg/dia, por 7 a 10 dias.

Terapia combinada: nos distúrbios alérgicos agudos autolimitados ou nos surtos agudos dos distúrbios alérgicos crônicos (por exemplo: rinites alérgicas agudas, acessos de asma brônquica alérgica sazonal, urticária medicamentosa e dermatose de contato), sugere-se o seguinte esquema posológico combinando as terapias parenteral e oral:

1° dia: injeção intramuscular de 1 ou 2 mL (4 ou 8 mg) de fosfato dissódico de dexametasona injetável. Posologia total diária: 4 ou 8 mg.
2° dia: 2 comprimidos de 0,5 mg de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.
3° dia: 2 comprimidos de 0,5 mg de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.
4° dia: 1 comprimido de 0,5 mg de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.
5° dia: 1 comprimido de 0,5 mg de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.
6° dia: 1 comprimido de 0,5 mg de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.
7° dia: 1 comprimido de 0,5 mg de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.
8° dia: exame clínico de controle.

Injeções intra-articulares, intralesionais e nos tecidos moles: as injeções intra-articulares, intralesionais e nos tecidos moles geralmente são utilizadas quando as articulações ou áreas afetadas limitam-se a um ou dois locais.

Eis algumas das doses únicas usuais:

Local da injeção	Volume injeção (mL)	Quantidade de fosfato de dexametasona (mg)
Grandes articulações (por exemplo: joelhos)	0,5 a 1	2 a 4
Pequenas articulações (por exemplo: interfalangeanas, temporomandibular)	0,2 a 0,25	0,8 a 1
Bolsas sinovias	0,5 a 0,75	2 a 3
Bainhas tendinosas	0,1 a 0,25	0,4 a 1
Infiltração nos tecidos	0,5 a 1,5	2 a 6
Gânglios (cistos)	0,25 a 0,5	1 a 2

A frequência da injeção varia desde uma vez, cada 3 a 5 dias, até uma vez, cada 2 a 3 semanas, dependendo da resposta ao tratamento.

Fls 9580
Proc. Nº 023/2023
Ass

Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido: profilaxia pré-natal.
A posologia recomendada de fosfato dissódico de dexametasona injetável é de 5 mg (1,25 mL), administrado por via intramuscular na mãe a cada 12 horas até o total de quatro doses. A administração deve ser iniciada de preferência entre 24 horas a sete dias antes da data estimada do parto.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações abaixo são descritas na literatura, mas sem dados da frequência de ocorrência:
Distúrbios hidroeletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, hipertensão.

Musculoesqueléticas: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e umerais, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão.

Gastrintestinais: úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia, perfuração de intestino grosso e delgado, particularmente em pacientes com doença intestinal inflamatória, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerativa.

Dermatológicos: retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, pode suprimir as reações aos testes cutâneos, ardor ou formigamento, mormente na área perineal (após injeção intravenosa), outras reações cutâneas, tais como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.

Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), geralmente após tratamento, vertigem, cefaleia, distúrbios psíquicos.

Endócrinos: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do crescimento da criança, ausência da resposta secundária adrenocortical e hipofisária, particularmente por ocasião de situação estressante, tais como traumas, cirurgias ou enfermidades, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabetes melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais no diabete, hirsutismo.

Oftálmicos: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmo.

Metabólicos: balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo protéico.

Cardiovasculares: ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica em crianças nascidas abaixo do peso (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Outros: reações anafilactoides ou de hipersensibilidade, tromboembolia, ganho de peso, aumento de apetite, náusea, mal-estar, soluços. As seguintes reações adversas adicionais são relacionadas com o tratamento corticosteroide parenteral: raros casos de cegueira associados ao tratamento intralesional na região da face e da cabeça, hiperpigmentação ou hipopigmentação, atrofia subcutânea e cutânea, abscesso estéril, fogacho após injeção (em seguida ao uso intra-articular), artropatia do tipo Charcot.

Durante a experiência pós-comercialização com o fosfato dissódico de dexametasona injetável, foram observadas as seguintes reações adversas com incidência muito rara (<1/10.000): edema no local de aplicação, dor no local de aplicação, edema facial, edema periorbitário, irritação no olho, edema, erupção eritematosa, alteração da visão, palpitações, sonolência, tremor, pânico, depressão, ardor anal, dor ou ardor vaginal, sensação de frio, sensação de ardor, palidez e vômito.

Em um estudo com pacientes hospitalizados, com uso de ventilação mecânica com Síndrome do Desconforto Respiratória Agudo (SDRA) por COVID-19 houve quatro eventos adversos graves: duas reações adversas de hiperglicemia, uma reação adversa de psicose induzida por esteroides e uma reação adversa de sangramento gastrointestinal superior.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE
São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdose de glicocorticoides. Para a eventualidade de ocorrer superdose não há antídoto específico, o tratamento é de suporte e sintomático.
A DL 50 oral de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 6,5 g/kg.
A DL 50 intravenosa de fosfato dissódico de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 794 mg/kg.

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

III - DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850032
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, Km 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ: 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/12/2022.

Fls 9581
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
–	–	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - 60/12	–	–	–	–	VP 1.para que este medicamento é Indicado? 6.como devo usar este Medicamento? 8.quais os males que este Medicamento pode me causar? VPS 1.indicações 2.resultados de eficácia 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 2mg/mL: - Cartucho com 2 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1 mL. Solução injetável 4mg/mL: - Cartucho com 1 ampola de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente de 2,5mL
							Adequação do tópico "9. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento genérico, fosfato		
09/04/2021	1360235/21-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - 60/12	–	–	–	–	dissódico de dexametasona, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 2mg/mL: - Cartucho com 2 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1 mL. Solução injetável 4mg/mL: - Cartucho com 1 ampola de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente de 2,5mL
01/07/2020	2107411/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	–	–	–	–	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 2mg/mL: - Cartucho com 2 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL;

Fls 9582
Proc. Nº 023/2023

		Texto de Bula - 60/12					2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.		- Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1 mL. Solução injetável 4mg/mL: - Cartucho com 1 ampola de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente de 2,5mL
14/10/2019	2478943/19-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 2mg/mL: - Cartucho com 2 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1 mL. Solução injetável 4mg/mL: - Cartucho com 1 ampola de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2,5mL; - Caixa com 100 ampolas de vidro transparente de 2,5mL.

3583
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9584
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

DICLOFARMA

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

25 mg/mL

Fls 9585
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DICLOFARMA
diclofenaco sódico
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 25 mg/mL: Cartucho com 5 ampolas de vidro transparente;
Solução injetável 25 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro transparente;
Solução injetável 25 mg/mL: Caixa com 100 ampolas de vidro transparente;

VIA INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada ampola de 3 mL de Diclofarma contém 75 mg de diclofenaco sódico.
Excipientes: álcool benzílico, hidróxido de sódio, metabissulfito de sódio, propilenoglicol, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento está indicado para o tratamento de:
- exacerbação de formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrite, espondilartrite, síndromes dolorosas da coluna vertebral, reumatismo não articular;
- crises agudas de gota;
- cólica renal e biliar;
- dor pós-operatória e pós-traumática, inflamação e edema.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Diclofarma é um produto bem estabelecido.
O diclofenaco sódico tem efeito efetivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual.
Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora. O diclofenaco sódico – entérico e comprimidos – é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária.
Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.
Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.
Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.
A eficácia de comprimidos de liberação lenta de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia.
No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco.
Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.
Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diários.
No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco injetável.
Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são efetivos no tratamento da cólica biliar.
A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração. A administração de 50 mg ou 75 mg de diclofenaco intramuscular tem a mesma eficácia do estudo acima, mas com início de ação observado após 30 minutos.

Referências bibliográficas
1. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003, 74 (2): 113-20.
2. Rhodes M, Conacher I, Morritt G et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoractomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:17-20.
3. Laitinen J & Nuutinen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
4. Anderson SK & al Shaikh BA: Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
5. Hodsman NB, Burns J, Blyth A et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42:1005-1008.
6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.

9586
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of GP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *Shikai Tenbo* (Prospect of Dental Field) 1973; 41:14.
8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med 1986*; 80(suppl 4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Volatrol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157:357-359.
10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980; 35:559-563.
11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.
12. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.
13. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blinde, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerabiblity of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclophenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthrosis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
15. Caldwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.
16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
17. Al-Sharkawi MS: A multicentre study of diclofenac sodium slow-release (Voltaren(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.
18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.
20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.
21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.
22. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Athritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
25. Rihiluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
26. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
27. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
28. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.
29. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-231.
30. Broggini M, Corbetta E, Grossi E at al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984; 288:1042.
31. Lundstam S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A1.
32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.
33. Indudhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300
34. Lundstam SO, Wahlander LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; 1:1096-1097.
35. Vignoni A, Fierro A, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J Int Med Res* 1983; 11:303-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroidais, derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (AINEs) (código ATC M01AB05).

Mecanismo de ação

Diclofarma contém diclofenaco sódico, substância não esteroide, com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre.

O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

Farmacodinâmica

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica do diclofenaco fazem com que haja resposta clínica, caracterizada por acentuado alívio de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor ao movimento, rigidez matinal e inflamação das articulações, bem como melhora funcional.

Fls 9587
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, diclofenaco alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.
Estudos clínicos demonstraram que Diclofarma também exerce um pronunciado efeito analgésico na dor moderada e na grave de origem não reumática, atingido dentro de 15 a 30 minutos.
Quando usado concomitantemente com opiáceos, para tratamento de dor pós-operatória, Diclofarma injetável reduz significativamente a necessidade de opiáceos.
Diclofarma injetável é particularmente adequado para o tratamento inicial de doenças reumáticas inflamatórias e degenerativas, bem como para o tratamento de estados dolorosos causados por inflamação de origem não reumática.

Farmacocinética
- Absorção
Após a administração de 75 mg de diclofenaco por injeção intramuscular, a absorção é imediata e o pico médio das concentrações plasmáticas de 2,5 mcg/mL (8 mcmol/L) são atingidos após aproximadamente 20 minutos.
Quando 75 mg de diclofenaco são administrados como infusão intravenosa, até 2 horas, o pico médio das concentrações plasmáticas é cerca de 1,9 mcg/mL (5,9 mcmol/L). Infusões mais curtas resultam em picos mais altos de concentração plasmática, enquanto infusões mais longas proporcionam concentrações em platôs proporcionais à velocidade de infusão, após 3 a 4 horas. As concentrações plasmáticas reduzem-se rapidamente, uma vez que os picos tenham sido atingidos após injeção intramuscular ou administração de comprimidos gastrorresistentes.
A área sob a curva (AUC), após administração intravenosa ou intramuscular, é cerca de 2 vezes a AUC, após administração oral ou retal, porque cerca de metade da substância ativa é metabolizada durante a primeira passagem através do fígado (efeito de "primeira passagem"), quando administrada via oral ou retal.
O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo, desde que sejam observados os intervalos de dose recomendados.

- Distribuição
99,7% do diclofenaco liga-se às proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 L/kg. O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

- Biotransformação/ metabolismo
A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4',5-hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

- Eliminação
O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio ± DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.
Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

- Linearidade/não linearidade
A quantidade absorvida é linearmente relacionada à dose.

- Populações especiais
Pacientes geriátricos: não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.
Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi-metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.
Insuficiência hepática: em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

Dados de segurança pré-clínicos
Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos.
Para mais informações, (vide **"Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo"**).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para:
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa, ao metabissulfito de sódio ou a qualquer outro componente da formulação (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"** e **"REAÇÕES ADVERSAS"**);
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração;

Fls 9588
Proc. Nº 023/2023
Ass

- No último trimestre de gravidez (vide "**Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1.73m²);
- Insuficiência cardíaca grave (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), Diclofarma também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outras AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzidas por AINE) (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal em pacientes recebendo Diclofarma, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever Diclofarma a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar Diclofarma (vide "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrintestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar Diclofarma após cirurgia gastrintestinal.

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).
O tratamento com Diclofarma geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada.
Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com Diclofarma só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento com Diclofarma injetável, continuar por exemplo, com outras apresentações de diclofenaco sódico, por mais de 4 semanas.
Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento inicial com Diclofarma injetável, continuar por exemplo, com outras apresentações de diclofenaco sódico, por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Fls 9589
Proc. Nº 023/2023
Ass

Efeitos hematológicos
Durante o tratamento prolongado com Diclofarma, assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma. Assim como outros AINEs, diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)
Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos/asma induzida por analgésicos), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares
Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito Diclofarma a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.
Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com diclofenaco sódico (por exemplo, na forma de comprimidos), é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex.: eosinofilia, rash), Diclofarma deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos. Deve-se ter cautela ao administrar Diclofarma a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas
Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo Diclofarma (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Os pacientes aparentemente têm maior risco para estas reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. Diclofarma deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais
Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e àqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**"). Nestes casos, ao utilizar Diclofarma é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

Interações com AINEs
O uso concomitante de Diclofarma com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Mascarando sinais de infecções
Assim como outros AINEs, diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

Excipientes especiais
O metabissulfito de sódio na solução para injeção pode causar reações de hipersensibilidade e broncoespasmo isolados e graves.

Reações no local da injeção
Foram notificadas reações no local da injeção após a administração de Diclofarma por via intramuscular, incluindo necrose no local da injeção e embolia cutis medicamentosa, também conhecida como síndrome de Nicolau (particularmente após administração subcutânea inadvertida). A seleção apropriada da agulha e a técnica de injeção devem ser seguidas durante a administração IM de Diclofarma (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Pacientes idosos
Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes: devido a sua dosagem, Diclofarma injetável não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo
- Gravidez

Fls 9590
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Resumo de risco
Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. Demonstrou-se que o diclofenaco atravessa a barreira placentária em humanos. O uso de AINEs, incluindo diclofenaco, pode causar inércia uterina, fechamento prematuro do canal arterial fetal e insuficiência renal fetal levando a oligoidrâmnio.

Por causa desses riscos, Diclofarma não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto.

Além disso, Diclofarma não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (vide **"CONTRAINDICAÇÕES"**).
Em estudos de reprodução animal, nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada em camundongos, ratos ou coelhos que receberam diclofenaco diariamente durante o período de organogênese em doses até aproximadamente 0,41, 0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DHMR) de Diclofarma, apesar da presença de toxicidade materna e fetal (vide **"Dados em animais"**).

Considerações clínicas
Reações adversas a medicamentos fetais
Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal
Assim como com outros AINEs, o uso de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado devido à possibilidade de fechamento prematuro do canal arterial fetal (vide **"CONTRAINDICAÇÕES"**).

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Fetal
O risco de insuficiência renal fetal com oligoidrâmnio subsequente foi observado quando AINEs (incluindo diclofenaco) foram usados a partir da 20ª semana de gravidez.
Se for necessário um AINE desde a 20ª semana de gestação até ao final do 2º trimestre, limitar a utilização à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível (vide **"POSOLOGIA DE MODO DE USAR"**). Se o tratamento com Diclofarma se estender por mais de 48 horas, considerar o monitoramento com ultrassonografia para oligoidrâmnio. Se ocorrer oligoidrâmnio, descontinue Diclofarma e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica.

Trabalho de parto ou parto

Não há estudos sobre os efeitos de Diclofarma durante o trabalho de parto ou parto. Tal como acontece com outros AINEs, a utilização de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicada devido à possibilidade de inércia uterina (vide **"CONTRAINDICAÇÕES"**). Em estudos com animais, os AINEs, incluindo o diclofenaco, inibem a síntese de prostaglandinas, causam atraso no parto e aumentam a incidência de natimortos.

Dados
Dados em humanos
Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal
A literatura publicada relata que o uso de AINEs durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar fechamento prematuro do canal arterial fetal.

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Fetal
Estudos publicados e relatórios pós-comercialização descrevem o uso materno de AINEs em cerca de 20 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez associado a insuficiência renal fetal levando a oligoidrâmnio. Esses resultados adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios tenham sido relatados com pouca frequência tão logo 48 horas após o início dos AINEs. Em muitos casos, mas não em todos, a diminuição do líquido amniótico foi transitória e reversível com a suspensão da droga.

Dados em animais
Estudos reprodutivos e de desenvolvimento em animais demonstraram que a administração de diclofenaco durante a organogênese não produziu teratogenicidade apesar da indução de toxicidade materna e fetal em camundongos em doses orais de até 20 mg/kg/dia (0,41 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) de Diclofarma, 200 mg/dia, com base na comparação da área de superfície corporal (ASC)), e em ratos e coelhos em doses orais de até 10 mg/kg/dia (0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a DHMR com base na comparação da ASC).
Em um estudo no qual ratas grávidas receberam oralmente 2 ou 4 mg/kg de diclofenaco (0,08 e 0,16 vezes o DHMR com base na ASC) desde o 15º dia de gestação até o 21º dia de lactação, foi observada mortalidade materna significativa (causada por ulceração gastrointestinal e peritonite). Essas doses maternas tóxicas foram associadas a distocia, gestação prolongada, retardo do crescimento intrauterino e diminuição da sobrevida fetal.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação no coelho e a implantação e placentação no rato, e levou ao fechamento prematuro do canal arterial fetal.

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Fls 9591
Proc. Nº 023/2023
Ass

No 3° trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

-Lactação
Resumo de risco
Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, Diclofarma não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

Dados em humanos
O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante tratada oralmente com um sal de diclofenaco de 150 mg/dia. A dose estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03 mg/kg/dia.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo
- Fertilidade feminina
Assim como outros AINEs, o uso de Diclofarma pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de Diclofarma deve ser considerada.

- Fertilidade Masculina

Não há dados em humanos sobre o efeito de Diclofarma na fertilidade masculina.
O diclofenaco administrado a ratos machos e fêmeas a 4 mg/kg/dia (aproximadamente 0,16 vezes a DHMR com base na comparação ASC) não afetou a fertilidade.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas
É improvável que o uso de Diclofarma afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

Atenção: Diclofarma injetável deve ser aplicado exclusivamente no glúteo. Não injetar no braço.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
As interações a seguir incluem aquelas observadas com Diclofarma injetável e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco:

Interações observadas a serem consideradas
• **inibidores da CYP2C9:** recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco;

• **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico;

• **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica;

• **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**");

• **ciclosporina e tacrolimo:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina e tacrolimo, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo;

• **medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**");

• **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas
• **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejados (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**");

• **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes;

• **inibidores seletivos da recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrintestinal (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**");

Fls 9592
Proc. Nº 023/2023
Ass

• **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante;
Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente.
• **fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína;
• **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.
• **Indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade 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.

Diclofarma injetável é uma solução límpida, incolor, livre de partículas em suspensão.

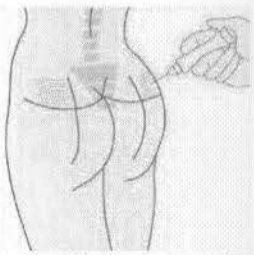
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

A solução injetável não pode ser administrada por mais de 2 dias. Estes cuidados devem ser tomados com a injeção intramuscular, para evitar lesão no nervo ou outro tecido no local da aplicação (podendo resultar em fraqueza muscular, paralisia muscular, hipoestesia e embolia cútis medicamentosa (síndrome de Nicolau)).
Como regra, Diclofarma injetável não deve ser misturado com outras soluções injetáveis.

Cuidados na aplicação de injeções intramusculares:
1 - Aplicar exclusivamente no glúteo. Não aplicar no braço.
2 - Fazer a higiene rigorosa com álcool no local onde será aplicada a injeção.
3 - Aplicar no quadrante superior externo da região glútea, utilizando técnica asséptica, conforme a figura:



4 - A agulha deve ser posicionada perpendicularmente à pele e introduzida profundamente no músculo.
5 - Evitar áreas de tecido adiposo abundante, pois o medicamento não deve ser administrado na região subcutânea.
6 - É obrigatória a aspiração do êmbolo, após a introdução da agulha, para certificar-se de que não houve perfuração de vaso sanguíneo. Se for aspirado sangue ou se ocorrer dor intensa, interromper imediatamente a aplicação.
7 - Aplicar a injeção lentamente.
Estes cuidados devem ser tomados com a injeção intramuscular, para evitar-se lesão no nervo ou outro tecido no local da injeção.

Posologia
População alvo geral: adultos
Geralmente, a dose é de 1 ampola de 75 mg por dia, injetada profundamente no quadrante superior externo da região glútea. Não deve ser dado por mais de dois dias, se necessário, o tratamento pode ser continuado com outras apresentações de diclofenaco sódico (vide "**MODO DE USAR**").
Excepcionalmente, em casos graves (ex.: cólica) 2 ampolas de 75 mg, separadas por um intervalo de algumas horas, podem ser administradas por dia (uma em cada nádega).
Alternativamente, é possível combinar uma ampola de 75 mg com outras apresentações de diclofenaco sódico (por exemplo, comprimidos), até a dose máxima de 150 mg por dia.

9593
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações especiais
Insuficiência renal
Diclofarma é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR< 15 mL/min/1.73m²) (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**").
Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando Diclofarma é administrada a pacientes com insuficiência renal (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Insuficiência hepática
Diclofarma é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**"). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando Diclofarma é administrada a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos de idade)
Devido a sua dosagem, Diclofarma injetável não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Em geral, nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos. Entretanto, precaução é indicada por razões médicas básicas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos
O tratamento com Diclofarma geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com Diclofarma somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, quando o tratamento com Diclofarma injetável continuar, por exemplo com outras apresentações de diclofenaco sódico, por mais de 4 semanas (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listados pelo sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum: > 1/10
Comum: ≥ 1/100; < 1/10
Incomum: ≥ 1/1.000; < 1/100
Rara: ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Muito rara: < 1/10.000
As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com Diclofarma injetável e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Infecções e infestações
Muito rara: abscesso no local da aplicação.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático
Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

- Distúrbios do sistema imunológico
Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).
Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos
Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- Distúrbios do sistema nervoso
Comum: cefaleia, tontura.
Rara: sonolência.
Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- Distúrbios oculares
Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido
Comum: vertigem.
Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

Fls 9594
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Distúrbios cardíacos
Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.
Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis.

- Distúrbios vasculares
Muito rara: hipertensão, vasculite.

- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório
Rara: asma (incluindo dispneia).
Muito rara: pneumonite.

- Distúrbios do trato gastrintestinal
Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.
Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrintestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).
Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares
Comum: elevação das transaminases.
Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.
Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos
Comum: rash.
Rara: urticária.
Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein e prurido.

- Distúrbios urinários e renais
Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- Distúrbios gerais e no local da administração
Comum: reação no local da aplicação, dor no local da aplicação, rigidez do local da aplicação.
Rara: edema, necrose no local da aplicação.

* A frequência reflete os dados do tratamento a longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

Reações adversas a medicamentos na experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)
A seguinte reação adversa ao medicamento foi originada na experiência pós-comercialização com Diclofarma. Como essa reação foi relatada voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida.

Reações no local da injeção
Embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau).

Descrição das reações adversas selecionadas
Eventos aterotrombóticos
Dados de meta-análise e farmacoepidemiológicos apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex.: infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento a longo prazo (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Efeitos visuais
Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão borrada ou diplopia, parecem ser efeitos da classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um mecanismo provável para os distúrbios visuais é a inibição da síntese das prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações da visão. Se estes sintomas ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco.
A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrintestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

Tratamento

Fls 9595
Proc. Nº 023/2023
Ass

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbios gastrintestinais e depressão respiratória.
Medidas específicas tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação a proteínas e metabolismo extenso.

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

III - DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850016
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, Km 02.
Barbalha, Ce – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 30/09/2022.

BU006-PR.i

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
–	–	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	–	–	–	–	Em 01 de dezembro de 2022, foi submetido por meio do expediente: 5005436/22-7 , uma Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a sua bula padrão, na mesma notificação deveria ter sido corrigido erros ortográficos referentes a palavra Advertências e ao nome comercial do medicamento "Diclofarma", ambos presentes no tópico 8 – POSOLOGIA E MODO DE USAR.	Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL: Cartucho com 5 ampolas de vidro transparente; Caixa com 50 ampolas de vidro transparente; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente.
01/12/2022	5005436/22-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	–	–	–	–	Notificação de Alteração de Texto de Bula conforme Bula Padrão (RDC 47/2009 e RDC 60/2012): VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	Bula VP Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL: Cartucho com 5 ampolas de vidro transparente; Caixa com 50 ampolas de vidro transparente; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente.
22/03/2022	1322077/22-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	–	–	–	–	Notificação de Alteração de Texto de Bula conforme Bula Padrão (RDC 47/2009 e RDC 60/2012): 5. Advertências e Precauções	Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL: Cartucho com 5 ampolas de vidro transparente; Caixa com 50 ampolas de vidro transparente; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente.
15/01/2021	0195592/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	–	–	–	–	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	Bula VP Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL: Cartucho com 5 ampolas de vidro transparente; Caixa com 50 ampolas de vidro transparente; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente.
07/06/2018	0458081/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Alteração de texto de bula para harmonização com a sua Bula Padrão 3.Quando não devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 4.Contraindicações. 5.Advertências e precauções. 9.Reações adversas.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL embalagens contendo 5, 50 ou 100 ampolas de vidro transparente

Fls 9596
Proc. Nº 023/2023
Ass

27/01/2015	0074916/15-8	10756SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação à Intercambialidade	-	-	-	-	Inclusão da informação referente à Intercambialidade do Medicamento no campo "Identificação do Medicamento" em adequação a RDC 58/2014	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL embalagens contendo 5, 50 ou 100 ampolas de vidro transparente
09/07/2014	0543351/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável 75mg/3mL embalagens contendo 5, 50 ou 100 ampolas de vidro transparente

Fls 95 97
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9598
Proc. Nº 023/2023
Ass
Farmace

DIPIFARMA

dipirona monoidratada
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda
Solução Injetável
500 mg/mL

Fls 9599
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
DIPIFARMA
dipirona monoidratada

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 500 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1 mL (Embalagem Hospitalar).
Solução injetável 500 mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2 mL (Embalagem Hospitalar).
Solução injetável 500 mg/mL: Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL (Embalagem Hospitalar).

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO.
USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém 500 mg de dipirona monoidratada.
Excipientes: edetato dissódico, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A dipirona injetável foi comparada com placebo em estudos clínicos.
Um estudo comparou dipirona 1 g IV versus placebo para cefaleia tensional em 60 pacientes. Os pacientes que receberam dipirona mostraram uma melhora estatisticamente significante da dor ($p < 0,05$) comparada com o placebo aos 30 minutos após administração. O ganho terapêutico foi de 30% em 30 minutos e 40% em 60 minutos, com resultados significativamente superiores para dipirona. Foram observadas reduções significativas na reincidência (dipirona = 25%, placebo = 50%) e uso de medicação de resgate (dipirona = 20%, placebo = 47,6%) para o grupo dipirona (Bigal ME, 2002).
Outro estudo comparou dipirona 1 g IV com placebo para o alívio da cefaleia tipo migrânea com aura e sem aura. Foram utilizados sete parâmetros de avaliação analgésica e uma escala analógica para avaliar náuseas, fotofobia e fonofobia. Os pacientes sem aura que receberam dipirona demonstraram uma melhora estatisticamente superior com 30 minutos (29,5% no grupo dipirona versus 10% no grupo placebo) e 60 minutos (65,9% com dipirona e 16,7% com placebo) ($p < 0,05$). Os pacientes que apresentavam aura tiveram comportamento semelhante com 30% de melhora no grupo dipirona versus 3,3% no grupo placebo com 30 minutos e 63,3% versus 13,3% para dipirona e placebo, respectivamente com 60 minutos ($p < 0,05$). Houve melhora também em todos os sintomas associados quando comparados com indivíduos controle (Bigal ME, 2002).

Referências bibliográficas
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Braz J Med Biol Res. 2002 Oct;35(10):1139-45. Epub 2002 Oct 13.
- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study.Headache. 2002 Oct;42(9):862- 71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.
A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).
Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilizacão dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3.
Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Propriedades farmacocinéticas
A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:
Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.
Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.
O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.
Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o "clearance" renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.
Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.
Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos
Toxicidade aguda

9600
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica
As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade
Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos "in vitro" e "in vivo" com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

Carcinogenicidade
Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva
Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
DIPIFARMA não deve ser administrada a pacientes:
- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e Lactação**").

Em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9 kg, DIPIFARMA não deve ser administrada por via intravenosa;
DIPIFARMA não deve ser administrada por via parenteral em pacientes com hipotensão ou hemodinâmica instável.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses ou pesando menos de 5 kg, para uso intramuscular e não deve ser usado intravenoso em menores de 11 meses.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Agranulocitose: induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal. Não é dose-dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm³) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Reações cutâneas graves adversas: o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Reações anafiláticas/anafilactoides
Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral (via intravenosa ou intramuscular) está associada a um maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.
Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**"):
- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite polipósa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.
- pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou benzoatos).

Antes da administração de DIPIFARMA, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, DIPIFARMA só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se DIPIFARMA for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

9601
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à DIPIFARMA.

Reações hipotensivas isoladas
A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.
Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:
- a injeção deve ser administrada lentamente;
- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.
Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de DIPIFARMA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.
A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.
DIPIFARMA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**").
A injeção intravenosa deve ser administrada muito lentamente (sem exceder 1 mL por minuto) para assegurar que a injeção possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactoide (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**") e para minimizar os riscos de reações hipotensivas isoladas.

Lesão hepática induzida por drogas
Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.
Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

Gravidez
A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses muito elevadas que foram tóxicas as mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de DIPIFARMA durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar DIPIFARMA durante os primeiros 3 meses da gravidez. Durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de DIPIFARMA após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
DIPIFARMA não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

Lactação
Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de DIPIFARMA.

Populações especiais
Pacientes idosos e pacientes debilitados: deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.
Crianças: crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com DIPIFARMA. Crianças com idade inferior a 1 ano ou pesando menos de 9 kg não devem ser tratadas com DIPIFARMA por via intravenosa (vide "**POSOLOGIA**").

Outros grupos de risco: (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**" e "**ADVERTÊNCIAS**").

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada
Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:
A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.
Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

valproato: A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.
Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

9602
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona.

Medicamento-medicamento: a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.
O uso concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.
A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.
A dipirona pode causar a redução na concentração sanguínea de bupropiona. Portanto, recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administradas concomitantemente.

Medicamento-exames laboratoriais: foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIPIFARMA injetável deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Proteger do calor.

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.

Após abertas, as ampolas de DIPIFARMA devem ser utilizadas imediatamente. A solução remanescente após o uso deve ser descartada.

Características físicas e organolépticas
Solução límpida, amarelada, acondicionada em recipiente de vidro âmbar, livre de partículas em suspensão.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIPIFARMA injetável pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.
Para assegurar que a administração parenteral de dipirona possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilactoide e para minimizar o risco de reações hipotensivas isoladas (vide "REAÇÕES ADVERSAS"), é necessário que os pacientes estejam deitados e sob supervisão médica. Além disto, a administração intravenosa deve ser muito lenta, a uma velocidade de infusão que não exceda 1 mL (500 mg de dipirona)/minuto, para prevenir reações hipotensivas.

Incompatibilidades/compatibilidades:
DIPIFARMA pode ser diluída em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer-lactato. Entretanto, tais soluções devem ser administradas imediatamente, uma vez que suas estabilidades são limitadas.
Devido à possibilidade de incompatibilidade, a solução de dipirona não deve ser administrada juntamente com outros medicamentos injetáveis.

Posologia
A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral (dipirona monoidratada comprimidos, solução oral ou gotas) ou retal (dipirona monoidratada supositórios) é suficiente para obter analgesia satisfatória.
Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal é contraindicada, recomenda-se a administração de DIPIFARMA injetável por via intravenosa ou intramuscular.
O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.
Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral está associada com maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.
Caso a administração parenteral de dipirona seja considerada em crianças entre 3 e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular.
Para todas as formas farmacêuticas, os efeitos analgésico e antipirético são alcançados 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.
Visto que reações de hipotensão após administração da forma injetável podem ser dose-dependentes, a indicação de doses únicas maiores do que 1 g de dipirona por via parenteral deve ser cuidadosamente considerada.
Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito abaixo.

• As seguintes dosagens são recomendadas
Adultos e adolescentes acima de 15 anos: em dose única de 2 a 5 mL (IV ou IM); dose máxima diária de 10 mL.

Crianças e lactentes: em crianças com idade inferior a 1 ano, DIPIFARMA injetável deve ser administrada somente pela via intramuscular.
As crianças devem receber DIPIFARMA injetável conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso	Intravenosa (IV)	Intramuscular (IM)
Lactentes de 5 a 8 kg	–	0,1 – 0,2 mL
Crianças de 9 a 15 kg	0,2 - 0,5 mL	
Crianças de 16 a 23 kg	0,3 - 0,8 mL	
Crianças de 24 a 30 kg	0,4 - 1,0 mL	
Crianças de 31 a 45 kg	0,5 - 1,5 mL	
Crianças de 46 a 53 kg	0,8 - 1,8 mL	

9603
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Caso necessário, DIPIFARMA injetável pode ser administrada até 4 vezes ao dia.
Não há estudos dos efeitos de DIPIFARMA injetável administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.
Populações especiais
Em pacientes com insuficiência renal ou hepática recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios cardíacos
Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

Distúrbios do sistema imunológico
A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após DIPIFARMA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.
Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se durante a injeção de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.
Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrintestinais.
Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.
Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) **também foi relatada com frequência desconhecida (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").**

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após DIPIFARMA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.
Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex.: orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.
Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

Distúrbios vasculares
Reações hipotensivas isoladas
Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea. A administração intravenosa rápida pode aumentar o risco de reações hipotensivas.

Distúrbios renais e urinários
Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

Distúrbios gerais e no local da administração
Reações locais e dor podem aparecer no local da injeção, incluindo flebites.
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico em baixas concentrações.

Distúrbios gastrintestinais
Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares
Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

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

10. SUPERDOSE
Sintomas

Fls 9604
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex.: devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

Tratamento
Não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex.: carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

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

III - DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850018
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF/CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, Km 02.
Barbalha, Ce - CEP: 63.180-000
CNPJ: 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 07/07/2022.



BU007-PR.g

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
-	-	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este Medicamento pode me Causar? VPS: 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9.Reações adversas	Bula VP e VPS	Solução injetável 500mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar).
23/03/2022	1341508/22-6	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	- Notificação de Alteração de Texto de Bula: VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	Bula VP e VPS	Solução injetável 500mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar).
15/01/2021	0195341/21-9	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 4.Contraindicações 5. Advertências e precauções	Bula VP e VPS	Solução injetável 500mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar); Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL (Embalagem Hospitalar).
18/12/2018	1188663/18-3	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	VP: Alteração de texto de bula para harmonização com a sua Bula Padrão 2.Como este medicamento funciona? 3.Quando não devo usar este medicamento? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7.O que	Bula VP e VPS	Solução injetável (500mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL. Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar. Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL). (Embalagem Hospitalar).

Fls 9605
Proc. Nº 023/2023
Ass

							devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento? VPS: 3.Características farmacológicas. 4.Contraindicações. 5.Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 8. Posologia e modo de usar. 9. Reações adversas		
13/11/2014	1025817/14-5	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Identificação do medicamento e Apresentações (Atualização de DCB)	Bula VP e VPS	Solução Injetável (500mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL. Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar. Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar).
31/07/2014	06217661/44-4	10457 – SIMILAR –Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula e adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e VPS	Solução Injetável (500mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1mL. Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar. Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 2mL. (Embalagem Hospitalar).

Fls 3606
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9607
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de dobutamina

"Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999"

ABL
Antibióticos do Brasil

Solução injetável
250mg/20mL

cloridrato de dobutamina
"medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999"

ABL
Antibióticos do Brasil

Fls 9608
Proc. Nº 023/2023
Ass

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: cloridrato de dobutamina

APRESENTAÇÕES
dobutamina 250 mg/20 mL: cada ampola contém cloridrato de dobutamina equivalente a 250 mg de dobutamina na forma de solução injetável. Embalagem contendo 20 ampolas com 20 mL cada.

VIA INTRAVENOSA, exclusivamente por **INFUSÃO INTRAVENOSA**
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
dobutamina 250 mg/20 mL: cada 1 mL de solução contém 14,1 mg de cloridrato de dobutamina equivalente a 12,5 mg de dobutamina.
Excipientes: bissulfito de sódio e água para injetáveis.
Obs: pode ser utilizado ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio durante a fabricação para ajustar o pH.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O **cloridrato de dobutamina** é indicado quando é necessário o suporte inotrópico para o tratamento de pacientes com estados de hipoperfusão nos quais o débito cardíaco é insuficiente para suportar as demandas circulatórias. É indicado também quando é necessário o suporte inotrópico para o tratamento de pacientes nos quais a pressão de enchimento ventricular anormalmente aumentada pode levar a um risco de congestão pulmonar e edema.
O **cloridrato de dobutamina** é usado para aumentar a contratilidade cardíaca no tratamento de insuficiência cardíaca aguda resultante tanto de doença cardíaca orgânica como de procedimentos cirúrgicos cardíacos.
É utilizado também no tratamento a curto prazo para aumentar a contratilidade cardíaca na descompensação cardíaca da insuficiência cardíaca congestiva ou na contratilidade deprimida devido a uma cirurgia cardíaca ou a uma cirurgia vascular de grande porte. A experiência com dobutamina intravenosa em ensaios controlados não se estende além de 48 horas de administração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A dobutamina é um derivado de dopamina com propriedades inotrópicas pronunciadas e efeitos cronotrópicos e arritmogênicos menos pronunciados que o isoproterenol. A dobutamina foi avaliada em duas doses, 5 mcg/kg/min e 10 mcg/kg/min, em dois grupos de 10 pacientes cada, durante emergência de bypass cardiopulmonar. Um terceiro grupo com 5 pacientes foi estudado com isoproterenol na dose de 0,02 mcg/kg/min. A dobutamina aumentou o índice cardíaco em 16% com dose de 5 mcg/kg/min e em 28% com dose de 10 mcg/kg/min e o isoproterenol aumentou o índice cardíaco em 9%.

Em contraste, a dobutamina aumentou a frequência cardíaca em 6% e 15% com as doses 5 mcg/kg/min e 10 mcg/kg/min, respectivamente (não significante) e o isoproterenol aumentou a frequência em 44% (significante).[5]

Baixas doses de dobutamina melhoram a função sistólica e o relaxamento ventricular esquerdo em pacientes com movimentação normal da parede até mesmo em dosagens em que a frequência cardíaca geralmente não aumenta, enquanto não há efeito no índice de pressão de enchimento ventricular esquerdo.[6]

Em um estudo em que a dobutamina foi administrada por infusão intravenosa em 22 pacientes após cirurgia cardíaca aberta, pode-se concluir que a dobutamina é um potente agente inotrópico que aumenta o débito cardíaco sem causar taquicardia ou arritmia significante, podendo ser utilizada no tratamento de pacientes após cirurgia cardíaca aberta. Com a dobutamina foi possível obter um efeito no índice cardíaco comparável ao do isoproterenol, com menor alteração na frequência cardíaca.[7]

Os efeitos hemodinâmicos da infusão de dobutamina foram estudados nas dosagens de 2,5; 5 e 10 mcg/kg/min em 12 pacientes com doença arterial coronariana. A dobutamina possui um potente efeito inotrópico positivo que não é acompanhado de aumento da frequência cardíaca, exceto em altas doses. Na menor dose, 2,5mcg/kg/min, a infusão de dobutamina aumentou significativamente o débito cardíaco; aumentos maiores ocorreram com as doses de 5 e 10 mcg/kg/min.[8]

Um estudo com 18 pacientes com doença arterial coronariana e 7 pacientes com cardiomiopatia avaliou a infusão de dobutamina em doses de 2,5 a 15mcg/kg/min. A dobutamina produziu efeitos favoráveis na hemodinâmica, no volume sistólico e nas anormalidades de motilidade segmentar na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sem efeito deletério no metabolismo do miocárdio.[9]

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a administração a curto prazo de dobutamina por 72 horas melhora a função endotelial vascular por pelo menos duas semanas.[10]

A dobutamina é um agente inotrópico positivo efetivo em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave. Devido ao pequeno efeito na frequência cardíaca e na pressão aórtica (principais determinantes do consumo de oxigênio pelo miocárdio) pode ser utilizada na síndrome do débito cardíaco diminuído associada à doença cardíaca coronariana. Em um estudo com 12 pacientes recebendo dobutamina e 10 pacientes recebendo dopamina, a dobutamina apresentou aumento no índice cardíaco maior que a dopamina.[11]
Um estudo com 13 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave comparou os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da dobutamina e da dopamina. Os resultados demonstraram que a dobutamina (2,5 – 10 mcg/kg/min) aumenta progressivamente e previsivelmente o débito cardíaco através do

Fls 9609
Proc. Nº 023/2023
Ass.

aumento do volume sistólico, enquanto diminui simultaneamente a resistência vascular sistêmica e pulmonar e a pressão propulsora pulmonar. Não houve alteração na frequência cardíaca ou contrações ventriculares prematuras por minuto (PVCs/min) com estas doses. A dopamina (2-8 mcg/kg/min) aumentou o volume sistólico e o débito cardíaco com doses de 4 mcg/kg/min. A dopamina em dose maior que 4 mcg/kg/min promoveu pequeno aumento adicional no débito cardíaco e na pressão propulsora pulmonar e no número de PVCs/min. Doses de dopamina maiores que 6 mcg/kg/min aumentaram a frequência cardíaca. Durante a infusão da dose de manutenção por 24 horas, apenas a dobutamina manteve um aumento significativo no volume sistólico, no débito cardíaco, no fluxo urinário, na concentração de sódio urinário, no *clearance* de creatinina e no fluxo sanguíneo periférico.[12]

No período pós-operatório recente, pacientes com doença cardíaca isquêmica apresentam distúrbios na performance do ventrículo esquerdo. A dobutamina melhora estes distúrbios sem provocar efeitos deletérios na excitabilidade. Os efeitos hemodinâmicos estão relacionados à dose. Com baixas doses, de 2,5 mcg/kg por minuto, a dobutamina reduz a resistência vascular sistêmica e a pressão de enchimento. Com doses entre 5 e 7,5 mcg/kg por minuto a redução da resistência vascular sistêmica é mantida e aumenta, enquanto as pressões de enchimento retornam a níveis normais. Adicionalmente, o índice sistólico aumenta. Nas dosagens mais altas, de 10 a 15 mcg/kg por minuto a dobutamina produz um aumento significativo na frequência cardíaca podendo contribuir para o aumento do índice cardíaco.[13]

Em um estudo comparativo de dobutamina com dopamina, ambas melhoraram o débito cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca crônica por baixo débito. Entretanto, a dopamina tem maior probabilidade de causar elevação persistente da resistência vascular, de aumentar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e de causar congestão pulmonar e edema. Por isso, deve-se ter preferência pela dobutamina para aumentar o débito cardíaco nestes pacientes.[14]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a dobutamina é uma catecolamina sintética, de nome químico cloridrato de 1, 2-benzenodiol, 4-[2-[[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropil]amino]etil]-, (±). Possui fórmula molecular $C_{18}H_{23}NO_3$ e peso molecular 301,39.

Farmacologia Clínica: a dobutamina é um agente inotrópico de ação direta. Sua atividade primária resulta da estimulação dos receptores beta 1 do coração; tem poucos efeitos em receptores alfa 1 (vasoconstritor) e beta 2 (vasodilatador). A ação da dobutamina, ao contrário da dopamina, não depende da liberação de norepinefrina endógena e, portanto não depende das reservas cardíacas desse mediador.
A dobutamina produz um menor aumento da frequência cardíaca e uma menor diminuição da resistência vascular periférica do que o isoproterenol. Em pacientes com depressão da função cardíaca, a dobutamina e o isoproterenol aumentam o débito cardíaco até níveis semelhantes.
A fraca elevação da pressão arterial se explica pela compensação do aumento do débito cardíaco concomitante com a diminuição da resistência vascular periférica.
A dobutamina aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco. Diminui a pressão ventricular de enchimento (reduz a pré-carga) e as resistências vascular pulmonar e sistêmica total.
Como a dobutamina não age sobre receptores dopaminérgicos, não dilata seletivamente os vasos renais ou esplâncnicos; assim, a dobutamina pode melhorar o débito sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o débito urinário e a excreção de sódio.
Experimentos clínicos mostraram que a dobutamina não aumenta ou aumenta pouco o consumo de oxigênio pelo miocárdio, salvo nos casos onde a frequência cardíaca ou a pressão arterial, ou ambos, aumentou.
A dobutamina demonstrou facilitar a condução átrio-ventricular em estudos eletrofisiológicos no homem e em casos de pacientes com fibrilação ou flutter atrial. A alteração da concentração sináptica de catecolaminas, tanto com a reserpina quanto com antidepressivos tricíclicos, não altera as ações da dobutamina em animais, indicando que as ações da dobutamina não dependem de mecanismos pré-sinápticos.
A velocidade de infusão efetiva de dobutamina varia amplamente de paciente para paciente, e a titulação é sempre necessária.

Farmacocinética: o início da ação da dobutamina ocorre 1 a 2 minutos após o início da infusão, entretanto, podem ser necessários até 10 minutos quando a velocidade de infusão é baixa. As concentrações plasmáticas de dobutamina atingem o estado de equilíbrio aproximadamente 10 minutos após o início da infusão. A meia-vida plasmática da dobutamina em humanos é de 2 minutos. A meia-vida de eliminação é de cerca de 9 minutos. A duração da ação é de menos de 5 minutos. A metabolização ocorre no fígado, gerando produtos inativos. As principais rotas de metabolismo da dobutamina são a metilação do grupo catecol e conjugação. Conjugados de dobutamina e o seu principal metabólito, o 3-O-metildobutamina, são eliminados principalmente na urina e uma pequena parte nas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **cloridrato de dobutamina** é contraindicado nos seguintes casos:
- estenose subaórtica hipertrófica idiopática (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva), pois a obstrução pode aumentar;
- feocromocitoma, pois pode ocorrer hipertensão grave;
- taquiarritmias ou fibrilação ventricular, pois pode ocorrer exacerbação da arritmia;
- pacientes com hipersensibilidade à dobutamina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: durante a administração de dobutamina, como qualquer catecolamina parenteral, a pressão arterial, a frequência cardíaca e a taxa de infusão devem ser monitoradas. Quando a terapia é iniciada, é aconselhável a monitoração eletrocardiográfica antes que uma resposta estável seja alcançada (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Cuidados de monitoração**).

Hipotensão: quedas repentinas na pressão arterial são descritas em associação com uma terapia de dobutamina. A diminuição da dose ou a interrupção da infusão geralmente resulta num rápido retorno da pressão arterial a níveis basais, entretanto raramente a intervenção é necessária e a reversibilidade pode não ser imediata. Em geral, quando a pressão arterial é menor que 70 mmHg, na ausência de um aumento da pressão de enchimento ventricular, a hipovolemia pode estar presente e pode ser necessário tratamento com soluções repositoras de volume antes de a dobutamina ser administrada.

Fls 9610
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Aumento na frequência cardíaca ou na pressão arterial: a dobutamina pode causar um aumento pronunciado na frequência cardíaca ou na pressão arterial, especialmente na pressão sistólica. Aproximadamente 10% dos pacientes, em estudos clínicos, tiveram aumento da frequência cardíaca de 30 batimentos por minuto, ou mais, e cerca de 7,5% tiveram aumento igual ou maior que 50 mmHg na pressão sistólica. Geralmente a redução da dose reverte prontamente esses efeitos.
Como a dobutamina facilita a condução átrio-ventricular, pacientes com fibrilação atrial têm risco de desenvolver resposta ventricular rápida. Pacientes com hipertensão pré-existente parecem ter um risco aumentado de desenvolver uma resposta pressora exagerada.

Atividade ectópica: a dobutamina pode precipitar ou exacerbar atividade ectópica ventricular, mas isso raramente tem causado taquicardia ventricular.

Enchimento ventricular prejudicado e obstrução do esvaziamento ventricular: nenhuma melhora pode ser obtida na presença de obstrução mecânica importante. Os agentes inotrópicos, incluindo a dobutamina, não melhoram a hemodinâmica na maioria dos pacientes com obstrução mecânica importante que prejudica o enchimento ventricular ou o esvaziamento ventricular, ou ambos. A resposta inotrópica pode ser inadequada em pacientes com distensibilidade ventricular reduzida.
Estas condições estão presentes no tamponamento cardíaco, estenose da válvula aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Efeitos inotrópicos benéficos podem ser vistos em alguns pacientes se o coração é dilatado ou sob efeitos excessivos de antagonistas de receptores beta-adrenérgicos.

Uso após infarto agudo do miocárdio: a experiência clínica com a dobutamina após infarto do miocárdio é insuficiente para estabelecer a segurança do medicamento para este uso. Há consenso que qualquer agente que aumente a força contrátil e a frequência cardíaca pode aumentar a área de infarto por intensificação da isquemia, mas não é conhecido se a dobutamina exerce tal efeito.

Ruptura cardíaca como complicação do infarto do miocárdio: a ruptura cardíaca é uma complicação potencial do infarto do miocárdio. O risco da ruptura cardíaca pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo localização, momento e duração do infarto. Foram raramente reportados casos de ruptura cardíaca durante o teste de estresse com dobutamina.
Estes eventos ocorreram durante a examinação de pré-descarga em pacientes hospitalizados com infarto do miocárdio recente (entre 4 e 12 dias). Pacientes que possuem risco de apresentar uma ruptura cardíaca durante o teste com dobutamina devem ser cuidadosamente avaliados.

Reações de hipersensibilidade: podem ocasionalmente incluir erupção cutânea, coceira no couro cabeludo, eosinofilia, febre e broncoespasmo.

Sensibilidade ao sulfito: o **cloridrato de dobutamina** contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações do tipo alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos graves ou com risco de morte em indivíduos sensíveis. A prevalência total de hipersensibilidade ao sulfito na população geral é desconhecida e é provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfito tem sido observada mais frequentemente em pessoas asmáticas do que em não asmáticas.

Redução nas concentrações de potássio: a dobutamina, assim como outras drogas beta-agonistas, pode produzir leve redução nas concentrações séricas de potássio, raramente atingindo níveis de hipocalemia. Deve-se considerar a monitoração do potássio sérico durante o tratamento com dobutamina.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade: não foram realizados estudos com dobutamina para avaliar o potencial carcinogênico, mutagênico ou de afetar a fertilidade.

Trabalho de Parto: o efeito da dobutamina no trabalho de parto é desconhecido.

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

Estudos de reprodução realizados em ratos com dose até a dose normal em humanos (10 mcg/kg/min em 24 horas, dose total de 14,4 mg/kg), e em coelhos com doses até o dobro da dose normal em humanos, não revelaram qualquer evidência de dano fetal provocado pela dobutamina. Não há, entretanto, qualquer estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas.
Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta em humanos, este medicamento não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que seja evidentemente necessário.

Uso na lactação: não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno humano. Por precaução recomenda-se que o aleitamento seja interrompido enquanto durar o tratamento.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: dos 1893 pacientes em estudos clínicos que foram tratados com cloridrato de dobutamina, 930 (49,1%) tinham 65 anos ou mais. No geral, não houve diferenças na segurança e na eficácia entre indivíduos idosos e indivíduos mais jovens. Em outra experiência clínica relatada, não foram identificadas diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens, mas uma maior sensibilidade entre os indivíduos idosos não pode ser descartada.
Em geral, a escolha da dose nos pacientes idosos deve ser cautelosa, geralmente começando com a dose mais baixa da faixa terapêutica, devido a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e pelas terapias e doenças concomitantes.

Uso em crianças: a dobutamina aumenta o débito cardíaco e a pressão sistêmica em pacientes pediátricos de todas as idades.
Em neonatos prematuros, a dobutamina é menos efetiva que a dopamina em aumentar a pressão arterial sistêmica sem causar taquicardia, e não oferece nenhum benefício adicional quando administrada a estes pacientes que já estão recebendo infusões de dopamina.

9611
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A dobutamina pode:

- aumentar os efeitos pressores dos vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina, levonordefrina). Pode também aumentar a vasoconstrição com ergotamina; ergonovina; metilergonovina; metisergida; oxitocina.
- aumentar os riscos de arritmias cardíacas e de hipertensão arterial grave com: antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, nortriptilina); maprotilina.
- ter sua ação inibida ou inibir a ação de betabloqueadores (ex.: propranolol, metoprolol). Durante o tratamento com betabloqueadores, baixas doses de dobutamina poderão manifestar graus variados de atividade alfa adrenérgica, como vasoconstrição.
- sofrer ou provocar aumento de reações adversas graves com: cocaína; IMAO* (inibidores da monoamina-oxidase), incluindo furazolidona, procarbazina e selegilina.

*Pacientes que receberam IMAO até 3 semanas antes podem exigir doses de simpatomiméticos muito menores que as habituais (chegando mesmo a um décimo da dose usual), para tentar evitar reações adversas graves.

- aumentar os riscos de arritmias cardíacas com digitálicos (ex.: digoxina).
- aumentar a ação ou ter sua ação aumentada por doxapram.

O uso concomitante de dobutamina e nitroprussiato resulta no aumento do débito cardíaco e, geralmente em uma menor pressão pulmonar de oclusão do que quando estes medicamentos são utilizados sozinhos.

Anestésicos hidrocarbonetos halogenados (ex.: halotano, isoflurano) podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos da dobutamina; há risco de ocorrer arritmia grave.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **cloridrato de dobutamina** deve ser armazenado em sua embalagem original até o momento da utilização, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da luz. Este produto tem validade de 18 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.

Após preparo, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 24 horas (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Características físicas e organolépticas

Aspecto da solução concentrada: incolor a amarelo claro (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Aspecto da solução após diluição: incolor (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Soluções contendo dobutamina podem apresentar uma cor rósea, o que indica leve oxidação da formulação, mas sem perda da potência desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ATENÇÃO: as doses são dadas em termos de dobutamina.

Doses e velocidades de infusão

Para aumentar o débito cardíaco geralmente se emprega uma dose de 2,5 a 10 mcg/kg/min. Recomenda-se iniciar com a dose menor (2,5 mcg/kg/min). As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica individual. Alguns pacientes podem necessitar de doses mais elevadas que as usuais.
A experiência com dobutamina intravenosa em ensaios controlados não se estende além de 48 horas de administração.

Adultos

A infusão de dobutamina deve ser iniciada com a dose mais baixa (2,5 mcg/kg/min) e titulada a intervalos de alguns minutos, guiada pela resposta do paciente. As doses geralmente se situam entre 2,5 a 10 mcg/kg/min na maioria dos pacientes.
Frequentemente doses até 20 mcg/kg/min são necessárias para melhora adequada da hemodinâmica. Em raras ocasiões doses de até 40 mcg/kg/min foram reportadas.
Na **TABELA 1** são fornecidas as velocidades de infusão, em função das concentrações e das doses desejadas de dobutamina.

Crianças

Doses geralmente de 5 a 20 mcg/kg/min, mas considerando as particularidades da resposta clínica.
Na **TABELA 1** são fornecidas as velocidades de infusão, em função das concentrações e das doses desejadas de dobutamina.

Fls 9612
Proc. Nº 023/2023
Ass

TABELA 1 - Velocidade de infusão em função da concentração e da dose desejada de dobutamina

cloridrato de dobutamina	CONCENTRAÇÃO DA SOLUÇÃO		
DOSE DESEJADA (dobutamina) mcg/kg/min	**250 mcg/mL**	**500 mcg/mL**	**1000 mcg/mL**
	VELOCIDADE DE INFUSÃO (mL/kg/min)**		
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

(**) É a velocidade (em mL/kg/min) necessária para proporcionar a dose desejada de dobutamina referida na coluna da esquerda. Observar que são fornecidos números (mL/kg/min) para cálculo das velocidades para as três principais diluições utilizadas de dobutamina (250 mcg/mL; 500 mcg/mL e 1000 mcg/mL).

Modo de usar

A solução deve ser diluída antes da administração.

Deve ser administrada por via intravenosa, exclusivamente por infusão intravenosa.

ABERTURA DA AMPOLA COM SISTEMA OPC (ONE POINT CUT)



1. Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
2. Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.

ATENÇÃO: o ponto de tinta deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.

3. Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.

DILUIÇÃO

Diluente: glicose 5%; cloreto de sódio 0,9%; glicose 5% em cloreto de sódio 0,9%; glicose 10% ou Ringer lactato.

As diluições devem ser feitas considerando as necessidades de fluidos do paciente.

Concentrações das soluções

A ampola de **cloridrato de dobutamina** contém uma solução com 250 mg de dobutamina em 20 mL.

Diluído para 1000 mL obtém-se **a concentração 250 mcg/mL.**

Diluído para 500 mL obtém-se **a concentração 500 mcg/mL.**

Diluído para 250 mL obtém-se **a concentração 1000 mcg/mL.**

ATENÇÃO: a concentração de dobutamina não deve ultrapassar 5000 mcg/mL (250 mg de dobutamina diluídos para 50 mL).

Aparência da solução diluída: incolor.

Soluções contendo dobutamina podem apresentar uma cor rósea, o que indica leve oxidação da formulação, sem perda da potência desde que os parâmetros de estabilidade sejam respeitados.

Estabilidade após diluição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

O medicamento não deve ser congelado devido à possibilidade de cristalização.

Medicamentos intravenosos devem ser inspecionados visualmente e não devem ser usados se houver presença de material particulado.

Incompatibilidades: a dobutamina é incompatível com soluções alcalinas, portanto, não misturar com bicarbonato de sódio a 5% ou outras soluções alcalinas.

Não usar a dobutamina em conjunto com outros medicamentos ou diluentes contendo bissulfito de sódio e etanol.

A dobutamina é também incompatível com: succinato sódico de hidrocortisona; cefazolina; cefamandol; cefalotina neutra; penicilina; ácido etacrínico e heparina sódica.

Compatibilidades: quando administrada por tubos tipo Y, a dobutamina é compatível com dopamina, lidocaína, verapamil, cloreto de potássio.

ATENÇÃO: antes de instituir a medicação, observe os **Cuidados de Administração e Cuidados de Monitoração** do paciente.

Cuidados de administração: a dobutamina não é substituta da reposição de sangue, plasma, fluidos ou eletrólitos.

Fls 9613
Proc. Nº 023/2023
Ass

Antes da administração da dobutamina, a hipovolemia deve ser corrigida, se possível com sangue total ou com um expansor do volume plasmático.
A dobutamina deve ser administrada por infusão intravenosa através de bomba de infusão ou outro aparelho capaz de controlar a velocidade de infusão, para evitar a administração de doses maciças.
As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica individual. Alguns pacientes podem necessitar de doses mais elevadas que as usuais.
Administrar a dobutamina em veia de grosso calibre ou diretamente na circulação central.
Ao interromper a medicação, as doses devem ser reduzidas gradualmente (a interrupção rápida pode causar hipotensão). Se necessário, para evitar hipotensão, deve-se repor fluido intravascular.
Cuidado para evitar extravasamento, que pode danificar os tecidos atingidos.

Conduta em casos de extravasamento (isquemia por extravasamento): para prevenir a necrose em áreas onde o extravasamento ocorreu, o local deve ser infiltrado prontamente com 10 a 15 mL de cloreto de sódio 0,9% para injeção com 5 a 10 mg de fentolamina. Deve ser utilizada uma seringa com agulha hipodérmica fina e a solução deve ser infiltrada por toda a área afetada. Se a área é infiltrada dentro de 12 horas, o bloqueio simpático com fentolamina produz imediatas e visíveis mudanças locais hiperêmicas. Este tratamento deve ser proporcionalmente reduzido para pacientes pediátricos.

Cuidados de Monitoração: pacientes recebendo simpatomiméticos necessitam ser monitorados cuidadosamente. Recomendam-se as seguintes medidas:
- monitorar continuamente a pressão arterial, o eletrocardiograma (ECG) e o fluxo urinário do paciente.

Adicionalmente, monitorar também:
- débito cardíaco
- pressão venosa central
- pressão capilar pulmonar de oclusão
- potássio sérico

9. REAÇÕES ADVERSAS

Cardiovasculares

Reações comuns (> 1% e < 10%):

Aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e atividade ectópica ventricular: um aumento da pressão sistólica de 10 a 20 mmHg e um aumento da frequência cardíaca de 5 a 15 batimentos/minuto foram observados na maioria dos pacientes. Aproximadamente 5% dos pacientes adultos tiveram aumento de batimentos ventriculares prematuros durante as infusões. Estes efeitos são relacionados às doses.
Outras reações adversas cardiovasculares incluem: hipertensão, hipotensão (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) intensificação da isquemia, taquicardia, palpitações, extra sístole ventricular, taquicardia ventricular. Foram relatados raros casos de ruptura cardíaca fatal durante o teste de estresse com dobutamina.

Reações no local da infusão intravenosa: ocasionalmente pode ocorrer flebite. Alterações inflamatórias locais foram descritas após infiltração inadvertida. Casos isolados de necrose cutânea foram relatados.
Obs.: se ocorrer extravasamento, ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Cuidados de Administração.**

Outros efeitos

Reações comuns (> 1% e < 10%): as seguintes reações adversas foram relatadas em 1% a 3% dos pacientes adultos: náusea, cefaleia, dor anginosa, dor torácica inespecífica, palpitações e respiração curta.
Pode ocorrer também erupção cutânea. Casos isolados de trombocitopenia foram relatados. A administração de dobutamina, como a de qualquer outra catecolamina, pode produzir leve redução das concentrações séricas de potássio, raramente a nível hipocalêmico.

Segurança da administração a longo prazo: infusões de até 72 horas não levaram a efeitos adversos diferentes dos observados com infusões a curto prazo.

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

10. SUPERDOSE

Superdoses de dobutamina foram raramente relatadas. As seguintes medidas são apontadas para servir de guia caso uma superdose ocorra:

Sinais e Sintomas: A toxicidade da dobutamina deve-se geralmente à excessiva estimulação dos receptores beta. A duração de ação da dobutamina é geralmente curta (T1/2 = 2 minutos). Os sintomas de toxicidade podem incluir anorexia, náusea, vômitos, tremor, ansiedade, palpitações, cefaleia, respiração curta e dor torácica tipo angina ou inespecífica. Os efeitos inotrópicos e cronotrópicos da dobutamina sobre o miocárdio podem causar hipertensão, taquiarritmias, isquemia miocárdica e fibrilação ventricular. A hipotensão pode resultar da vasodilatação.

Tratamento: em caso de superdosagem deve-se considerar a possibilidade de superdosagem de diversos medicamentos, interação entre medicamentos, e uma cinética não usual do medicamento no paciente.
As ações iniciais a serem tomadas no caso de uma superdosagem são: interrupção da administração, estabelecer um acesso às vias respiratórias e garantir a oxigenação e a ventilação. Medidas de ressuscitamento devem ser iniciadas imediatamente.
Taquicardias ventriculares graves podem ser tratadas com sucesso com propranolol ou lidocaína. A hipertensão geralmente responde à redução da dose ou interrupção do tratamento.
Se necessário, monitore meticulosamente e mantenha, dentro de limites aceitáveis, os sinais vitais, gases sanguíneos, eletrólitos.
Se o produto for ingerido acidentalmente, pode haver uma absorção imprevisível pela boca e trato gastrintestinal. A absorção do medicamento pelo trato gastrintestinal pode ser diminuída pela administração de carvão ativado, que em muitos casos é mais efetiva que a êmese ou lavagem; deve-se considerar a

Fls 9614
Proc. Nº 023/2023
Ass

administração de carvão ativado ao invés ou associada ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão podem acelerar a eliminação de algum medicamento que foi ingerido.
Proteja as vias aéreas do paciente quando estiver usando o carvão.
A diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão de carvão não foram estabelecidas como benéficas para uma superdosagem de dobutamina.

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

Referências Bibliográficas

1. Drug Information for the Health Care Professional - USP DI, 27th Edition, 2007, Thomson - Micromedex.
2. Handbook on Injectable Drugs - Lawrence A. Trissel, 15th edition, 2009, American Society of Health-System Pharmacists.
3. Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists, 2010.
4. Martindale – The Complete Drug Reference, 36th Edition, 2009.
5. Tinker JH, Tarhan S, White R, Pluth J, Barnhorst DA. Dobutamine for inotropic during emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1976 Apr;44(4): 281-286.
6. Görgülü S, Eren M, Uzunlar B, Uyarel H, Tezel T. Assessing the effect of low dose dobutamine on various diastolic function indexes. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2004 Sep; 4(3): 227-30.
7. Sakamoto T, Yamada T. Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. *Circulation*. 1977 Mar; 55(3): 525-533.
8. Magnani B, Ambrosioni E, Branzi A, Picchio F, Capitanucci P. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with coronary artery disease. *J Int Med Res*. 1977; 5: 10-17.
9. Pozen RG, DiBianco R, Katz RJ, Bortz R, Myerburg RJ, Fletcher RD. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dobutamine in heart failure complicating coronary artery disease. *Circulation*. 1981 Jun; 63(6): 1279-1285.
10. Patel MB, Kaplan IV, Patni RN, Levy D, Strom JA, Shirani J, LeJemtel TH. Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short-term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*. 1999 Jan; 99(1): 60-64.
11. Stoner III JD, Bolen JL, Harrison DC. Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. *British Heart Journal*. 1977; 39: 536-539.
12. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomiopathic heart failure. *Circulation*. 1978 Sep; 58(3): 466-475.
13. Pinaud M, Desjars P, Nicolas F. dobutamine in the treatment of depressed cardiac function. *Intens. Care Med*. 1978; 4: 105-110.
14. Loeb HS, Bredakis J, Gunnar RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation*. 1977 Feb; 55(2): 375-381.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.5562.0044
Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP Nº 63.058

Fabricado por:
Eurofarma Laboratórios S.A.
Itapevi – SP

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP - 332, Km 135 - Cosmópolis - SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

IB100221

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLOBRASIL.COM.BR

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. 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	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução injetável – 250 mg / 20mL
08/12/2020	4337923/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução injetável – 250 mg / 20mL
08/08/2017	1661012/17-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	Solução injetável – 250 mg / 20mL

Fls 9615
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9616
Proc. Nº 023/2023
Ass

GHEMAXAN®

(enoxaparina sódica)

BIOMM S.A.

Solução injetável

10.000 U/mL

Fls 9617
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

Bula para o profissional de saúde

GHEMAXAN®

enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES

- Solução injetável 2.000 U (20 mg)/0,2 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas com protetor de agulha.
- Solução injetável 4.000 U (40 mg)/0,4 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas com protetor de agulha.
- Solução injetável 6.000 U (60 mg)/0,6 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas graduadas com protetor de agulha
- Solução injetável 8.000 U (80 mg)/0,8 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas graduadas com protetor de agulha
- Solução injetável 10.000 U (100 mg)/1,0 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas graduadas com protetor de agulha

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO (a via de administração varia de acordo com a indicação do produto)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de GHEMAXAN® contém:

Apresentação	**20 mg**	**40 mg**	**60 mg**	**80 mg**	**100 mg**
enoxaparina sódica	20,0 mg	40,0 mg	60,0 mg	80,0 mg	100,0 mg
água para injetáveis q.s.p.	0,2 mL	0,4 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL

Fls 9618
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

1. INDICAÇÕES

- Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar;
- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico;
- Tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas;
- Prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

GHEMAXAN® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para mostrar a comparabilidade entre GHEMAXAN® e o medicamento comparador Clexane®, com base em:

Estudo de Fase I realizado com o produto GHEMAXAN®:

Foi realizado em 2014 um estudo de Fase I. Estudo comparativo, randomizado, aberto, de dose única e cruzada de duas vias sobre a biodisponibilidade de GHEMAXAN® (80 mg / 0,8 mL) e Clexane® (80 mg / 0,8 mL) s.c. em 47 indivíduos adultos saudáveis de ambos os sexos sob condições de jejum.

A dose de 80 mg foi selecionada, pois estava na faixa de doses aprovadas para Clexane® e porque garantia que os biomarcadores de anti-coagulação avaliados pudessem ser medidos com uma sensibilidade apropriada. Além disso, essa concentração foi a melhor opção entre a necessidade de uma dose suficientemente alta para permitir uma avaliação adequada da atividade anti-FXa e anti-FIIa e a necessidade de uma dose segura em indivíduos sadios.

9619
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

O período de *washout* de pelo menos 7 dias entre as doses (maior que o necessário 5½ t1 / 2), para indivíduos saudáveis permitiria a completa eliminação de enoxaparina entre cada dose e foi considerado suficientemente longo para evitar efeito *carry-over*.

Como a enoxaparina não pode ser medida diretamente no sangue, a farmacocinética foi estudada com base no seu efeito nos mecanismos de coagulação, particularmente na inibição da atividade de FXa (anti-FXa) e FIIa (anti-FIIa).

Os objetivos primário e secundário foram:

Primário: Avaliar a biodisponibilidade relativa em dose única de GHEMAXAN® (80 mg/0,8 mL) e Clexane® (80 mg/0,8 mL) administrados por injeção subcutânea (SC), em condições de jejum em voluntários saudáveis.

Secundário: Avaliar a segurança e a tolerabilidade de GHEMAXAN® (80 mg / 0,8 mL) e Clexane® (80 mg / 0,8 mL) administrado por via SC, em condições de jejum, em voluntários saudáveis.

O tamanho da amostra da população do estudo foi determinado tomando como base o estudo exploratório realizado com Clexane®. Neste estudo, o CV% de vários parâmetros de PK/PD foram obtidos e com base nestes resultados, utilizando o CV% máximo (geração de trombina / FIIa C_{min} de 29,3%), o tamanho da amostra de 46 sujeitos foi escolhido para este estudo.

GHEMAXAN® foi considerada bioequivalente ao Clexane® de referência em uma dose de 80 mg SC, como refletido por um teste/referência LS geométrico com IC médio de 95% caindo entre 80 - 125% para os desfechos primários de PK que foram a C_{max} e AUC_{0-t} das atividades anti-FIIa e anti-FXa .

Também foi alcançada a bioequivalência para a atividade anti-FIIa e anti-FXa (AUC_{0-inf}), a razão de atividade anti-FXa/anti-FIIa (C_{max}, AUC_{0-t} e AUC_{0-inf}), TFPI (C_{max}, AUC_{0-t} e AUC_{0-inf}) e geração de trombina/FIIa (AUC_{0-t}). Embora semelhante, a C_{min} da geração de trombina/FIIa não foi considerada bioequivalente ao Clexane® de referência com IC superior logo acima do limite de 125%.

Não houve diferença no T_{max} (para atividade anti-FIIa, atividade anti-FXa, atividade da razão anti-FXa/anti-FIIa e atividade de TFPI) ou T_{min} (para geração de trombina/FIIa)

Fls 9620
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

GHEMAXAN® e o Clexane® de referência, indicando que não há diferença na taxa de absorção entre as duas formulações.

GHEMAXAN® em uma dose SC de 80 mg foi considerado seguro e bem tolerado com TEAE, bioquímica, hematologia, coagulação (APTT) e perfil de sinais vitais semelhantes ao medicamento de referência Clexane®.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o produto comparador Clexane®

Cirurgia abdominal

Em um estudo duplo-cego em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de tumores gastrointestinais, urológicos, ou do trato ginecológico, um total de 1116 pacientes foram incluídos e 1115 receberam profilaxia de TEV. CLEXANE 40 mg SC, uma vez ao dia, começando 2h antes da cirurgia e continuado por um período de no máximo 12 dias após a cirurgia, teve sua eficácia comparada a da heparina não fracionada (HNF) 5000 U SC a cada 8h na redução do risco de trombose venosa profunda (TVP). Os dados de eficácia são apresentados abaixo [ver tabela 1] (Bergqvist et al, 1997).

Tabela 1 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de TVP após cirurgia abdominal

Indicação	**Regime**	
	CLEXANE **40 mg SC cada 24h n (%)**	**Heparina** **5000 U SC cada 8h n (%)**
Todos os pacientes submetidos à cirurgia abdominal que receberam profilaxia	555 (100)	560 (100)
TEV total[1] (%)	56 (10,1) (95% IC[2]: 8 a 13)	63 (11,3) (95% IC: 9 a 14)
Somente TVP (%)	54 (9,7) (95% IC: 7 a 12)	61 (10,9) (95% IC: 8 a 13)

[1] TEV = tromboembolismo venoso incluíram TVP, EP e óbitos considerados de causa

Fls 9621
Proc. Nº 023/2023
Ass

tromboembólica.

[2] IC = Intervalo de Confiança

Em outro estudo duplo-cego, CLEXANE 40 mg SC uma vez ao dia foi comparado com HNF 5000 U SC a cada 8h, em pacientes submetidos à cirurgia colorretal (um terço deles com câncer). Um total de 1347 pacientes foi incluído no estudo e todos receberam tratamento. A profilaxia foi iniciada aproximadamente 2h antes da cirurgia e continuada por aproximadamente 7 a 10 dias após a cirurgia. Os dados de eficácia são apresentados abaixo [ver tabela 2] (MacLeod RS et al, 2001).

Tabela 2 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de TVP após cirurgia de câncer colorretal

Indicação	**Regime**	
	CLEXANE **40 mg SC cada 24h n (%)**	**Heparina** **5000 U SC cada 8h n (%)**
Todos os pacientes submetidos à cirurgia colorretal que receberam profilaxia	673 (100)	674 (100)
TEV total[1] (%)	48 (7,1) (95% IC[2]: 5 a 9)	45 (6,7) (95% IC: 5 a 9)
Somente TVP (%)	47 (7,0) (95% IC: 5 a 9)	44 (6,5) (95% IC: 5 a 8)

[1] TEV = tromboembolismo venoso incluíram TVP, EP e óbitos considerados de causa tromboembólica.

[2] IC = Intervalo de Confiança

Fls 9622
Proc. Nº 023/2023
Ass

Cirurgia geral oncológica

Em estudo duplo cego randomizado multicêntrico conduzido com pacientes submetidos à cirurgia abdominal ou pélvica oncológica curativa, 332 pacientes receberam CLEXANE 40 mg uma vez ao dia, por 6 a 10 dias e após este período, foram randomizados para receber placebo ou manter a profilaxia com CLEXANE 40 mg uma vez ao dia por 19 a 21 dias adicionais, totalizando um período de tratamento de 25 a 31 dias. O desfecho primário de eficácia analisado foi a incidência de tromboembolismo venoso diagnosticada à venografia entre os dias 25 e 31. Os resultados de eficácia são apresentados na tabela abaixo [ver tabela 3]. Todos os pacientes foram acompanhados por 3 meses. (Berqgvist, 2002).

Tabela 3. Incidência de eventos trombo embólicos.

Evento	Placebo	Enoxaparina	Redução do risco	P
	n= 167	n= 165	(95% IC)[1]	
	N°(%)		%	
Durante o período duplo cego				
TEV Total	20(12,0)	8(4,8)	60(10-82)	0,02
TVP Proximal	3(1,8)	1(0,6)		
TVP Distal	17(10,2)	7(4,2)		
Embolia pulmonar	1(0,6)*	0		
No 3° mês				
TEV Total	23(13,8)	9(5,5)	60(17-81)	0,01**
TVP Proximal	4(2,4)	2(1,2)		
TVP Distal	17(10,2)	7(4,2)		
Embolia pulmonar	2(1,2)	0		

[1]= Intervalo de confiança

*O paciente com embolia pulmonar também apresentou TVP distal

Fls 9623
Proc. Nº 023/2023
Ass

**Um caso de TVP em membro superior distal no grupo placebo foi incluído, se este caso fosse excluído, P=0,02

Artroplastia de quadril

Em um estudo duplo-cego, randomizado, CLEXANE 40 mg SC uma vez ao dia foi comparado com HNF 5000 U SC a cada 8h, após artroplastia total de quadril. A profilaxia foi iniciada 12h antes da cirurgia, no caso da enoxaparina, e 2h antes da cirurgia, no caso da heparina. Um total de 237 pacientes foram randomizados no estudo e receberam profilaxia. Os resultados de eficácia são mostrados na tabela abaixo [ver tabela 4] (Planes et al 1988).

Tabela 4 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de TVP após artroplastia total de quadril

Indicação	**Regime**	
	CLEXANE	**Heparina**
	40 mg SC cada 24h	**5000 U SC cada 8h**
TVP total	12,5%[1]	25%
TVP proximal (%)	7,5%[2]	18,5%

[1] valor de p versus heparina = 0,03; redução de risco relativo de 50%

[2] valor de p versus heparina = 0,014; redução de risco relativo de 59%

Um estudo duplo-cego, multicêntrico, comparou três regimes de dose de CLEXANE em pacientes submetidos à artroplastia de quadril. Um total de 572 pacientes foram randomizados e 568 receberam a profilaxia proposta.

Profilaxia com CLEXANE foi iniciada 2 dias após a cirurgia e continuou por 7 a 11 dias após a cirurgia. Os dados de eficácia são fornecidos abaixo [ver tabela 5] (Spiro et al, 1994).

9624
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

Tabela 5 - Eficácia de Clexane na profilaxia de TVP após cirurgia de artroplastia de quadril

Indicação	Regime		
	10 mg SC cada 24h n (%)	**30 mg SC cada 12h n (%)**	**40 mg SC cada 24h n (%)**
Todos os pacientes	161 (100)	208 (100)	199 (100)
TVP total (%)	40 (25)	22 (11)[1]	27 (14)
TVP proximal	17 (11)	8 (4)[2]	9 (5)

[1] valor de p versus CLEXANE 10 mg cada 24h = 0,0008

[2] valor de p versus CLEXANE 10 mg cada 24h = 0,0168

Não houve diferença significativa entre os regimes de 30 mg cada 12h e 40 mg cada 24h.

Em um estudo de profilaxia estendida para pacientes submetidos à artroplastia de quadril, os pacientes receberam durante a internação, CLEXANE 40 mg SC iniciado 12h antes da cirurgia para prevenir TVP pós- operatória. Ao final do período perioperatório, todos os pacientes foram submetidos à venografia bilateral. Seguindo um desenho duplo-cego, todos os pacientes sem evidência de doença tromboembólica foram randomizados para um regime pós-alta de CLEXANE 40 mg (n = 90) por via SC, uma vez ao dia ou de placebo (n = 89) por 3 semanas. Nessa população de pacientes, a incidência de TVP durante a fase de profilaxia estendida foi significativamente mais baixa no grupo que recebeu CLEXANE comparado ao placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo [ver tabela 6] (Planes et al 1996).

Fls 9625
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

Tabela 6 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia estendida de TVP após artroplastia de quadril

Indicação (Pós-alta)	Regime pós-alta	
	CLEXANE 40 mg SC cada 24h n (%)	Placebo SC cada 24h n (%)
Todos os pacientes com profilaxia estendida	90 (100)	89 (100)
TVP total (%)	6 (7)[1] (95% IC[2]: 3 a 14)	18 (20) (95% IC: 12 a 30)
TVP proximal (%)	5 (6)[3] (95% IC: 2 a 13)	7 (8) (95% IC: 3 a 16)

[1] valor de p versus placebo = 0,008

[2] IC= Intervalo de confiança

[3] valor de p versus placebo = 0,537

Em um segundo estudo, pacientes submetidos à artroplastia de quadril receberam durante a hospitalização CLEXANE 40 mg SC, iniciado 12h antes da cirurgia. Todos os pacientes foram examinados em busca de sinais e sintomas de doença tromboembólica. Pacientes sem qualquer sinal de TEV foram randomizados para um regime pós-alta com CLEXANE 40 mg SC uma vez ao dia (n = 131) ou placebo (n = 131) por 3 semanas. Um total de 262 pacientes foram randomizados nessa fase duplo-cega. De modo semelhante ao primeiro estudo, a incidência de TVP durante a profilaxia estendida foi significativamente menor com CLEXANE quando comparado ao placebo, com diferença estatisticamente significativa tanto na incidência TVP total (CLEXANE [16%] versus placebo 45 [34%]; p = 0,001) quanto na de TVP proximal (CLEXANE 8 [6%] versus placebo 28 [21%]; p = <0,001) (Bergqvist et al, 1996).

Artroplastia de joelho

Um total de 132 pacientes foram randomizados no estudo e 131 receberam profilaxia. Após hemostasia, profilaxia foi iniciada 12 a 24h após a cirurgia e continuada por até 15 dias. A incidência de TVP total e proximal após cirurgia foi significativamente mais

9626
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

baixa no grupo que recebeu CLEXANE comparado ao placebo. Os dados de eficácia são mostrados abaixo [ver tabela 7] (Leclerc et al, 1992).

Tabela 7 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de trombose venosa profunda após artroplastia de joelho

Indicação	Regime	
	CLEXANE 30 mg cada12h SC n (%)	Placebo q12h SC n (%)
Todos os pacientes submetidos a artroplastia de joelho	47 (100)	52 (100)
TVP Total (%)	5 (11)[1] (95% IC[2]: 1 a 21)	32 (62) (95% IC: 47 a 76)
TVP proximal (%)	0 (0)[3] (95% LC superior[4]: 5)	7 (13) (95% IC: 3 a 24)

[1] valor de p versus placebo = 0,0001

[2] IC = Intervalo de Confiança

[3] valor de p versus placebo = 0,013

[4] LC = Limite de Confiança

Ainda em artroplastia eletiva de joelho, outro estudo clínico aberto, de grupos paralelos, randomizado, comparou CLEXANE 30 mg SC a cada 12h com heparina 5000 U SC a cada 8h. Um total de 453 pacientes foram randomizados e todos receberam profilaxia conforme o grupo designado. A profilaxia iniciou-se após a cirurgia e continuou até 14 dias. A incidência de trombose venosa profunda foi significativamente menor com CLEXANE, comparada com heparina (Cowell et al, 1995).

Profilaxia de tromboembolismo em pacientes clínicos com mobilidade reduzida durante doença aguda

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, CLEXANE 20 mg ou 40 mg SC uma vez ao dia foi comparado com placebo na profilaxia de TVP em pacientes clínicos com mobilidade restrita durante uma doença aguda (definida como distância

9627
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

percorrida <10 metros em tempo ≤ 3 dias). Esse estudo incluiu pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA Classe funcional III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crônica complicada (sem necessidade de suporte ventilatório): infecção aguda (exceto choque séptico) ou doença reumatológica aguda. Um total de 1102 pacientes foi incluído no estudo, e 1073 pacientes receberam profilaxia. A terapia foi continuada por até 14 dias (média de duração de 7 dias). Quando administrado numa dose de 40 mg SC 1x/dia, CLEXANE reduziu significativamente a incidência de TVP comparado ao placebo. Dados de eficácia são mostrados abaixo [ver tabela 8] (Samama et al, 1999).

Tabela 8 - Eficácia do CLEXANE em pacientes clínicos com mobilidade reduzida durante doença aguda

Indicação	**Regime**		
	CLEXANE 20 mg SC 1x/dia	**CLEXANE 40 mg SC 1x/dia**	**Placebo**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
Todos os pacientes clínicos que receberam profilaxia durante doença aguda	351 (100)	360 (100)	362 (100)
Falha terapêutica[1] TEV Total[2] (%)	43 (12,3)	16 (4,4)	43 (11,9)
TVP Total (%)	43 (12,3) (95% IC[3] 8,8 to 15,7)	16 (4,4) (95% IC[3] 2,3 to 6,6)	41 (11,3) (95% IC[3] 8,1 to 14,6)
TVP proximal (%)	13 (3,7)	5 (1,4)	14 (3,9)

[1] Falha terapêutica durante os dias 1 e 14.

[2] TEV = Eventos tromboembólicos, os quais incluem TVP, EP e óbito considerado de origem embólica.

[3] IC = Intervalo de Confiança

Fls 9628
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

O tratamento profilático com CLEXANE 40 mg SC ao dia reduziu em 63% o risco de TEV. Em aproximadamente 3 meses após a inclusão, a incidência de tromboembolismo permaneceu significativamente mais baixa no grupo que recebeu CLEXANE 40 mg *versus* o grupo placebo.

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) com ou sem embolia pulmonar (EP)

Em um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, 900 pacientes com TVP aguda de membro inferior associada ou não à embolia pulmonar foram randomizados para tratamento hospitalar com CLEXANE 1,5 mg/kg SC 1x/dia, CLEXANE 1 mg/kg SC cada 12h ou heparina em *bolus* (5000 UI) seguido de infusão contínua (administrada até atingir um TTPa de 55 a 85 segundos). Todos os pacientes receberam tratamento. Todos os pacientes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o TP para atingir um RNI (relação normatizada internacional) entre 2 e 3), a partir de 72h do início da terapia com CLEXANE ou HNF. CLEXANE ou HNF foram administrados por no mínimo 5 dias e até que o RNI desejado fosse atingido. Ambos os regimes de CLEXANE foram equivalentes à terapia com HNF em reduzir o risco de TEV recorrente. Os dados de eficácia são mostrados abaixo [ver tabela 9] (Merli et al, 2001).

Fls 9629
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

Tabela 9 - Eficácia de CLEXANE no tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar

Indicação	Regime[1]		
	CLEXANE 1,5 mg/kg SC 1x/dia	CLEXANE 1 mg/kg SC cada 12h	Heparina Terapia IV ajustada por TTPa
	n (%)	n (%)	n (%)
Todos os pacientes com TVP tratados (com ou sem EP)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV Total[2] (%) Somente TVP (%) TVP Proximal (%) EP (%)	13 (4,4)[3] 11 (3,7) 9 (3,0) 2 (0,7)	9 (2,9)[3] 7 (2,2) 6 (1,9) 2 (0,6)	12 (4,1) 8 (2,8) 7 (2,4) 4 (1,4)

[1] Todos os pacientes também foram tratados com varfarina sódica a partir de 72h do início do tratamento com CLEXANE ou heparina padrão.

[2] TEV = evento tromboembólico (trombose venosa profunda [TVP] e/ou embolia pulmonar [EP]).

Os intervalos de confiança de 95% para a diferença de tratamento no TEV total foram: CLEXANE 1x/dia versus heparina (-3,0 to 3,5) CLEXANE cada 12h versus heparina (-4,2 to 1,7).

Hemodiálise

Em um estudo, pacientes com insuficiência renal terminal (n=36) fazendo hemodiálise 3 vezes por semana, receberam CLEXANE ou HNF e depois foram trocados para o outro tratamento, a cada 12 semanas.

Enoxaparina 1 mg/kg foi administrada na forma de *bolus* dentro da linha arterial antes da diálise. Doses subsequentes de enoxaparina eram reduzidas para 0,2 mg/kg caso ocorresse sangramento. HNF 50 UI/kg foi administrada na forma de *bolus* dentro da linha arterial, seguida por uma dose de manutenção de 1000 UI/hora. As linhas e filtros de diálise ficaram significativamente mais limpas (sem coágulos) com CLEXANE em comparação com HNF (p<0,001) (Saltissi et al, 1999).

Fls 9630
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio (IM) sem elevação do segmento ST (Cohen et al, 1997)

Em um grande estudo multicêntrico, 3171 pacientes incluídos na fase aguda de angina instável ou IM sem elevação do segmento ST foram randomizados para receber, em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia), 1 mg/kg de enoxaparina sódica em injeção subcutânea a cada 12 horas, ou HNF por administração IV, ajustada com base no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Os pacientes foram tratados em ambiente hospitalar por um período mínimo de 2 e máximo de 8 dias, até estabilização clínica, procedimentos de revascularização ou alta hospitalar. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias. A enoxaparina sódica, em comparação à HNF, diminuiu significativamente a incidência de angina recorrente, IM e óbito, com redução do risco relativo de 16,2% no 14° dia, sustentado durante o período de 30 dias. Além disto, um número menor de pacientes do grupo tratado com enoxaparina sódica foi submetido à revascularização por angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) ou por enxerto de ponte arterial coronariana (15,8% de redução do risco relativo no 30° dia).

Tratamento do IM com elevação do segmento ST (Antman et al, 2006)

Em um grande estudo multicêntrico, 20479 pacientes diagnosticados com IM com elevação do segmento ST, elegíveis para receber terapia fibrinolítica, foram randomizados para receber: 1) enoxaparina sódica em *bolus* IV único de 30 mg acompanhado de 1 mg/kg por via SC, seguido de doses SC de 1 mg/kg a cada 12 horas; ou, 2) HNF por administração IV, ajustada com base no tempo de TTPa por 48 horas. Todos os pacientes também foram tratados com ácido acetilsalicílico por um período mínimo de 30 dias. A estratégia posológica de enoxaparina foi ajustada para pacientes acometidos por insuficiência renal severa e para pacientes idosos com

idade maior ou igual a 75 anos. As injeções SC de enoxaparina foram administradas por um período máximo de 8 dias ou até que o paciente recebesse alta do hospital (considerando o que ocorresse primeiro).

Em um subgrupo deste mesmo estudo, 4716 pacientes foram submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) recebendo suporte antitrombótico com fármaco do estudo de modo cego. Portanto, para pacientes que utilizaram a enoxaparina, a ICP foi realizada

Fls 9631
Proc. Nº 023/2023
Ass

com enoxaparina (sem troca) utilizando-se o regime estabelecido em estudos prévios, ou seja, caso a última dose SC tenha sido administrada há menos de 8 horas antes de o balão ser inflado, não se administra dose adicional e caso a última dose subcutânea tenha sido administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado, administra-se uma dose adicional de 0,3 mg/kg através de *bolus* intravenoso.

A enoxaparina sódica quando comparada com a HNF reduziu significativamente a incidência do desfecho primário, uma combinação de morte por qualquer causa ou reinfarto do miocárdio nos primeiros 30 dias após a randomização [9,9% no grupo tratado com enoxaparina, comparado a 12,0% no grupo tratado com heparina não-fracionada] com uma redução relativa do risco igual a 17% (P<0,001).

Os benefícios do tratamento com enoxaparina, evidenciados por uma série de resultados de eficácia, surgiram em 48 horas, tempo no qual houve uma redução de 35% do risco relativo de reinfarto do miocárdio, quando comparado com o tratamento com HNF (P<0,001).
O efeito benéfico da enoxaparina no desfecho primário foi consistente entre os subgrupos principais do estudo, incluindo idade, sexo, local do infarto, histórico de diabetes, histórico de infarto do miocárdio anterior, tipo do fibrinolítico administrado e tempo para tratamento com o fármaco em estudo.

Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina, quando comparado com o tratamento com HNF, em pacientes submetidos à ICP dentro de 30 dias após a randomização (23% de redução do risco relativo) ou em pacientes tratados com terapia medicamentosa (15% de redução do risco relativo, P = 0,27 para interação).

A incidência do desfecho composto de morte, reinfarto do miocárdio ou hemorragia intracraniana (uma medida do benefício clínico líquido), considerando-se os 30 primeiros dias, foi significativamente menor (p<0,0001) no grupo tratado com enoxaparina (10,1%) quando comparado com o grupo tratado com HNF (12,2%), representando uma redução de 17% do risco relativo em favor do tratamento com CLEXANE.

O efeito benéfico da enoxaparina no desfecho primário, observado durante os primeiros

9632
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

30 dias, foi mantido por um período de acompanhamento de 12 meses.

Referências Bibliográficas

Antman EM et al. for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus UFH with Fibrinolysis for ST- Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2006;354:1477-88.

Bergqvist D et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. N Engl J Med. 1996;335(10):696-700.

Bergqvist et al. for the ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: A double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg. 1997;84:1099-1103.

Bergqvist D et al; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 2002 Mar 28;346(13):975-80.

Cohen M el al. A comparison of low-molecular-weight heparin with UFH for unstable coronary artery disease. N Engl J Med. 1997;337:447-452.

Colwell CW et al for the Enoxaparin Clinical Trial Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Clin Orthop. 1995; 321:19-27.

Leclerc JR et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery. A randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. Thromb Haemost. 1992; 67:417- 423.

MacLeod RS et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. Ann Surg 2001; 233: 438-444.

Merli G et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous UFH for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med 2001;134,191-202.

Planès A et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: A randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients

Fls 9633
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

undergoing total hip replacement. Thromb Haemost. 1988; 60:407-410.

Planes A et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. Lancet. 1996; 348:224-8.

Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, et al: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2698- 2703.

Samama MM et al. Comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793-800.

Spiro T et al. Efficacy and Safety of Enoxaparin to Prevent Deep Venous Thrombosis after Hip Replacement Surgery Ann Intern Med 1994; 121;2; 81-89.

Clinical Overview "Enoxaparin And History Of Heparin-Induced Thrombocytopenia" M. Berthon, PharmD (09- Feb-2017 / GPE-CL-2017-00111)

Fls 9634
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antitrombótico, grupo heparina. Código ATC B01A B05

O princípio ativo de GHEMAXAN® é a enoxaparina sódica. Trata-se de uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 dáltons. A enoxaparina sódica é um sal de sódio. A distribuição do peso molecular é:

< 2000 dáltons	≤ 20%
2000 a 8000 dáltons	≥ 68%
> 8000 dáltons	≤ 18%

A enoxaparina sódica é obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Sua estrutura é caracterizada por um grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurônico no final não redutor da cadeia e um 2-N, 6-O-dissulfo-D-glicosamina no final redutor da cadeia. Aproximadamente 20% (variando entre 15% e 25%) da estrutura da enoxaparina contêm um derivado 1,6 anidro no final redutor da cadeia polissacarídica.

Em um sistema purificado in vitro, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Estas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII) resultando em atividade antitrombótica em humanos.

Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos.

Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito

9635
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

antitrombótico global da enoxaparina.

Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o aPTT. Quando usado como tratamento curativo, o aPTT pode ser prolongado em 1,5-2,2 vezes o tempo de controle no pico da atividade.

Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados principalmente com relação ao tempo da atividade plasmática anti-Xa e também com relação à atividade anti-IIa, nos intervalos de dose recomendados após administrações subcutâneas únicas e repetidas e após administração intravenosa única.

A determinação quantitativa das atividades farmacocinéticas anti-Xa e anti-IIa foi realizada por métodos analíticos validados com substratos específicos e com a enoxaparina padrão calibrada contra o padrão internacional para heparinas de baixo peso molecular (NIBSC).

Biodisponibilidade e Absorção

A biodisponibilidade absoluta da enoxaparina sódica após administração subcutânea, baseada na atividade anti- Xa, é próxima de 100%. Os volumes de injeção e concentração de doses no intervalo de 100–200 mg/mL não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.

A máxima atividade anti-Xa plasmática média é observada 3 a 5 horas após administração subcutânea alcançando, aproximadamente, 0,2; 0,4; 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/mL após administração subcutânea de doses únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg e 1,5 mg/kg, respectivamente.

Um *bolus* intravenoso de 30 mg seguido imediatamente por uma dose subcutânea de 1 mg/kg a cada 12 horas forneceu um pico inicial de níveis de fator anti-Xa igual a 1,16 UI/mL (n = 16) e uma exposição média correspondente a 88% dos níveis do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio é alcançado no segundo dia de tratamento.

Fls 9636
Proc. Nº 023/2023
Ass

A farmacocinética da enoxaparina parece ser linear nos intervalos de dose recomendados. A variabilidade intra e interpacientes é baixa. Após repetidas administrações subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia, e de 1,5 mg/kg uma vez ao dia, em voluntários saudáveis, o estado de equilíbrio é alcançado no 2° dia, com uma taxa de exposição média aproximadamente 15% maior do que após a administração de dose única. O nível de atividade da enoxaparina no estado de equilíbrio é bem previsível pela farmacocinética de dose única. Após administrações subcutâneas repetidas de 1 mg/kg, num regime de 2 vezes ao dia, o estado de equilíbrio é alcançado entre o 3° e o 4° dia, com uma exposição média aproximadamente 65% maior do que após administração de dose única, e as concentrações máxima e mínima médias de aproximadamente 1,2 e 0,52 UI/mL, respectivamente. Baseada na farmacocinética da enoxaparina sódica, esta diferença no estado de equilíbrio é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

A atividade plasmática anti-IIa após a administração subcutânea é aproximadamente 10 vezes menor do que a atividade anti-Xa. A máxima atividade anti-IIa média é observada aproximadamente 3-4 horas após administração subcutânea e alcança 0,13 UI/mL e 0,19 UI/mL após administração repetida de 1 mg/kg, duas vezes ao dia e de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, respectivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 L e é próximo do volume sanguíneo.

Metabolismo

A enoxaparina é metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de clearance plasmático anti-Xa de 0,74L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas.

A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 5 horas após

Fls 9637
Proc. Nº 023/2023
Ass

uma dose subcutânea única, e até aproximadamente 7 horas após doses repetidas.

O clearance renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção renal total dos fragmentos ativos e não-ativos é de 40% da dose.

Características em Populações Especiais

Idosos: com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em voluntários idosos comparados a voluntários jovens quando a função renal é normal.

Entretanto, como é conhecido que a função renal diminui com o aumento da idade, pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica (vide item "5. Advertências e Precauções – Populações Especiais", 8. Posologia e modo de usar - Populações Especiais" e o item a seguir "Insuficiência renal").

Insuficiência Hepática: em um estudo realizado em pacientes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição na atividade máxima anti-Xa foi associada a um aumento na gravidade da insuficiência hepática (avaliada pelas categorias de Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída principalmente a uma diminuição no nível de ATIII decorrente de uma síntese reduzida de ATIII em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal: observou-se uma relação linear entre o clearance plasmático de anti-Xa e o clearance de creatinina no estado de equilíbrio, o que indica um decréscimo do clearance da enoxaparina sódica em pacientes com função renal reduzida. A exposição anti-Xa representada pela AUC (área sob a curva), no estado de equilíbrio, é levemente aumentada na insuficiência renal leve (clearance de creatinina 50 – 80 mL/min) e moderada (clearance de creatinina 30 – 50 mL/min) após repetidas doses subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia. Em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), a AUC no estado de equilíbrio é significativamente aumentada em média em 65% após repetidas doses únicas diárias subcutâneas de 40 mg (vide itens "5. Advertências e Precauções - Populações especiais" e "8. Posologia e modo de usar- Populações especiais").

9638
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Peso: após repetidas doses subcutâneas de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, a AUC média de atividade anti-Xa é levemente maior no estado de equilíbrio em voluntários saudáveis obesos (IMC 30 – 48 kg/m2) em comparação aos voluntários controle não-obesos, embora a atividade máxima observada não tenha aumentado. Há menor clearance ajustado ao peso em voluntários obesos tratados com doses subcutâneas.

Quando se administram doses não ajustadas ao peso, a exposição da atividade anti-Xa é 52% maior em mulheres de peso baixo (< 45 kg) e 27% maior em homens de peso baixo (< 57 kg), após uma dose subcutânea única de 40 mg, quando comparada aos voluntários controle com peso normal (vide item "5. Advertências e Precauções - Populações especiais").

Hemodiálise: em um único estudo, a taxa de eliminação apresentou-se semelhante, porém a AUC foi duas vezes maior que na população controle, após uma dose intravenosa única de 0,25 ou 0,50 mg/kg.

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da enoxaparina.

A enoxaparina não se mostrou mutagênica em testes *in vitro*, incluindo o teste Ames, o teste de mutação de células de linfoma em camundongos, o teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos e os testes in vivo de aberração cromossômica na medula óssea de ratos.

Demonstrou-se que a enoxaparina não tem nenhum efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas em doses subcutâneas de até 20 mg/kg/dia. Estudos teratológicos foram conduzidos em ratas e coelhas prenhes em doses subcutâneas de enoxaparina de até 30 mg/kg/dia. Não houve nenhuma evidência de efeitos teratogênicos ou fetotoxicidade devido à enoxaparina.

9639
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Além dos efeitos anticoagulantes da enoxaparina, não houve evidência de efeitos adversos em doses de 15 mg/kg/dia em 13 semanas de estudos de toxicidade subcutânea, ambos em ratos e cães e em doses de 10 mg/kg/dia em 26 semanas de estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa ambos em ratos e macacos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente, úlcera gastrintestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de sangramento, cirurgia recente no cérebro, cirurgia espinhal ou oftalmológica, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, vasculares aneurismas ou anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais importantes;

- Anestesia raquidiana ou peridural ou anestesia locorregional quando a enoxaparina sódica é usada para tratamento nas 24 horas anteriores

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não administrar GHEMAXAN® por via intramuscular.

Hemorragia

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide item "9. Reações Adversas"). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

Fls 9640
Proc. Nº 023/2023
Ass

GHEMAXAN®, assim como qualquer outra terapia anticoagulante, deve ser utilizado com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como:

- alterações na hemostasia;
- histórico de úlcera péptica;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial severa não controlada;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (vide item "6. Interações Medicamentosas").

Monitoramento da contagem plaquetária

O risco de trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas) induzida por heparina também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia geralmente entre o 5° e 21° dia após o início do tratamento com GHEMAXAN®. O risco de HIT é maior em pacientes pós operatórios e principalmente após cirurgia cardíaca e em pacientes com câncer.

Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com GHEMAXAN®.

Se houver sintomas clínicos sugestivos de HIT (qualquer novo episódio de tromboembolismo arterial e/ou venoso, lesão cutânea dolorosa no local da injeção, reações alérgicas ou anafiláticas no tratamento), a contagem de plaquetas deve ser medida. Os pacientes devem estar cientes de que esses sintomas podem ocorrer e, se houver, devem informar seu médico de cuidados primários.

Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com GHEMAXAN® deve ser imediatamente interrompido e substituído por outra terapia.

Advertências Gerais

As diferentes classes de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), por exemplo, enoxaparina, dalteparina, bemiparina e nadroparina não devem ser intercambiáveis (unidade por unidade), pois existem diferenças entre elas quanto ao processo de fabricação, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-II específica, unidade e dosagem e eficácia e segurança clínicas. Isto ocasiona diferenças em suas atividades

Fls 9641
Proc. Nº 023/2023
Ass

farmacocinéticas e biológicas associadas (por exemplo, a atividade antitrombina e a interação plaquetária). Portanto, é necessário obedecer às instruções de uso de cada medicamento.

Anestesia espinhal/peridural

Foram relatados casos de hematoma intraespinhal (acúmulo de sangue dentro da coluna espinhal) com o uso concomitante de GHEMAXAN® e anestesia espinhal/peridural ou punção lombar, resultando em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com a administração de doses iguais ou inferiores a 40 mg/dia de GHEMAXAN®. O risco destes eventos pode ser aumentado com administração de doses maiores de GHEMAXAN®, uso de cateter epidural no pós-operatório ou em caso de administração concomitante de medicamentos que alteram a hemostasia, tais como anti-inflamatórios não esteroidais (vide item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento? -
Interações Medicamentosas"). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinhais (na espinha) repetidas ou em pacientes com histórico de cirurgia ou deformidade espinhal.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de GHEMAXAN® e anestesia/analgesia peridural ou espinhal ou raquidiana, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco. A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante de GHEMAXAN® estiver baixo, no entanto, o momento exato para chegar a um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada paciente não é conhecido.

A anestesia espinhal/peridural ou punção lombar não devem ser realizadas dentro de 24 horas após a administração de GHEMAXAN® em doses terapêuticas.
Níveis de anti-Xa ainda são detectáveis neste momento, e estes atrasos não são uma garantia de que um hematoma neuroaxial (espinhal) será evitado. Pacientes recebendo a dose de 0,75 mg/kg duas vezes ao dia, ou a dose de 1 mg/kg duas vezes ao dia não devem receber a segunda dose de enoxaparina no regime de duas vezes ao dia para permitir um atraso maior antes da colocação ou remoção do cateter. Da mesma forma, apesar de uma recomendação específica para o intervalo da dose subsequente de enoxaparina após a remoção do cateter não poder ser feita, considerar adiar esta dose

Fls 9642
Proc. Nº 023/2023
Ass

seguinte por pelo menos quatro horas, com base numa avaliação do risco-benefício considerando tanto o risco de trombose como o risco de sangramento no contexto do procedimento e dos fatores de risco do paciente. Para pacientes com clearance de creatinina ≤ de 15 a 30mL/minuto, são necessárias considerações adicionais porque a eliminação de enoxaparina é mais prolongada; considerar a duplicação do tempo de remoção de um cateter, pelo menos, 24 horas para a menor dose prescrita de enoxaparina (30 mg uma vez ao dia) e, pelo menos, 48 horas para a dose mais elevada (1mg/kg/dia).

Caso o médico decida administrar anticoagulantes durante o uso de anestesia peridural/espinhal ou punção lombar, deve-se empregar o monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor lombar, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Você deve informar imediatamente a seu médico caso apresente qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intraespinhal, devem ser efetuados o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinhal, com urgência, mesmo que esse tratamento possa não impedir ou reverter sequelas neurológicas.

Trombocitopenia induzida pela heparina – HIT (>100 dias)

A utilização de enoxaparina sódica em pacientes com história de HIT mediada por imunidade nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes está contraindicada. Os anticorpos circulantes podem persistir vários anos.

A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema cautela em pacientes com história (mais de 100 dias) de trombocitopenia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão de utilizar enoxaparina sódica neste caso, deve ser feita apenas após uma cuidadosa avaliação do risco benefício e após terem sido considerados tratamentos alternativos sem heparina.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Necrose cutânea e vasculite cutânea foram relatadas com HBPMs e devem levar à interrupção imediata do tratamento.

Fls 9643
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)

A PEGA foi relatada com frequência desconhecida em associação com o tratamento com enoxaparina. No momento da prescrição, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a enoxaparina deve ser retirada imediatamente e um tratamento alternativo considerado (conforme apropriado).

Procedimentos de revascularização coronariana percutânea

Para minimizar o risco de sangramento após a instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, devem-se respeitar precisamente os intervalos entre as doses recomendadas de GHEMAXAN®. É importante estabelecer a hemostasia no local da punção após a intervenção coronariana percutânea. Caso tenha sido utilizado um dispositivo de fechamento, a bainha de acesso vascular pode ser removida imediatamente. Caso tenha sido utilizado um método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última administração intravenosa ou subcutânea de GHEMAXAN®. Se o tratamento com GHEMAXAN® continuar, a próxima dose programada não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. Deve-se ter atenção especial ao local do procedimento para detecção de sinais de sangramento ou formação de hematoma.

Endocardite infecciosa aguda

O uso de heparina geralmente não é recomendado em pacientes com endocardite infecciosa aguda devido ao risco de hemorragia cerebral. Se esse uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deverá ser tomada somente após uma cuidadosa avaliação individual de risco-benefício.

Gravidez e lactação

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de 35S-enoxaparina sódica através da placenta para o feto é mínima.

Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações

9644
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestre da gravidez.

Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes, e uma vez que os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar GHEMAXAN® durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Em ratas lactantes, a concentração de ^{35}S-enoxaparina sódica ou de seus metabólitos marcados no leite é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano. A absorção oral da enoxaparina sódica é improvável, porém, como precaução, não se deve amamentar durante o tratamento com GHEMAXAN®.

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de GHEMAXAN® na tromboprofilaxia em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Em um estudo clínico em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas, administrou-se enoxaparina (1 mg/kg duas vezes ao dia) para redução do risco de tromboembolismo, 2 de 8 gestantes desenvolveram coágulos resultando em bloqueio da válvula, levando a óbitos materno e fetal. Houve relatos isolados pós-comercialização de trombose da valva em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas enquanto eram medicadas com enoxaparina para tromboprofilaxia. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco de tromboembolismo (vide item "5. Advertências e Precauções - Próteses mecânicas valvulares cardíacas").

Populações especiais

Pacientes idosos: não foi observado aumento na tendência de hemorragia em idosos com doses profiláticas. Porém, pacientes idosos (especialmente pacientes com idade igual ou maior a 80 anos) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses terapêuticas. Portanto, aconselha-se um monitoramento clínico cuidadoso e a redução da dose pode ser considerada em pacientes com idade

Fls 9645
Proc. Nº 023/2023
Ass

superior a 75 anos tratados com STEMI – infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (vide itens "3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas" e 8. Posologia e modo de usar").

Pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica. (vide item "8. Posologia e modo de usar").

Crianças: a segurança e eficácia de GHEMAXAN® em crianças ainda não foram estabelecidas.

Próteses mecânicas valvulares cardíacas: o uso de GHEMAXAN® não foi adequadamente estudado para casos de tromboprofilaxia em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas que receberam enoxaparina para tromboprofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos, incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos ocorreram em gestantes nas quais a trombose resultou em óbitos materno e fetal. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo (vide item "5. Advertências e Precauções - Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas").

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição ao GHEMAXAN®, aumentando também o risco de hemorragia. Nestes pacientes, recomenda-se monitoramento clínico cuidadoso.
GHEMAXAN® não é recomendado para pacientes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 mL/min) devido à falta de dados nessa população fora da prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante a hemodiálise. Como a exposição ao GHEMAXAN® aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), o ajuste posológico é recomendado para dosagens terapêuticas e profiláticas. Embora não seja recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min) e leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso (vide itens "3.

Fls 9646
Proc. Nº 023/2023
Ass

Características Farmacológicas- Propriedades Farmacocinéticas" e "8. Posologia e modo de usar").

Insuficiência Hepática: a enoxaparina sódica deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática devido a um aumento do potencial de sangramento. O ajuste da dose com base no monitoramento dos níveis de anti-Xa não é confiável em pacientes com cirrose hepática e não é recomendado.

Peso baixo: um aumento na exposição ao GHEMAXAN® em doses profiláticas (não ajustadas ao peso) tem sido observado em mulheres e homens com baixo peso (< 45 kg e < 57 kg, respectivamente), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso nestes pacientes (vide item "3. Características Farmacológicas- Propriedades Farmacocinéticas").

Pacientes obesos: pacientes obesos apresentam risco aumentado de tromboembolismo. A segurança e a eficácia de doses profiláticas em pacientes obesos (IMC > 30 kg/m^2) não foram totalmente determinadas e não há consenso para ajuste de dose. Estes pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercalemia: as heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona, levando à hipercalemia (veja seção 4.8), principalmente em pacientes como *diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente e aqueles que tomam medicamentos que aumentam o potássio (veja seção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorado regularmente, especialmente em pacientes de risco.

Teor de sódio:

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, iste é, essencialmente "sem sódio"

Rastreabilidade

HBPMs são medicamentos biológicos. A fim de melhorar a rastreabilidade da HBPM, é recomendado que os profissionais de saúde registrem o nome comercial e o número do

9647
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

lote do produto administrado no arquivo do paciente.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A utilização de GHEMAXAN® não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Fls 9648
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **medicamento-medicamento**

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com GHEMAXAN®, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem:

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o cetorolaco;
- dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticoides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar GHEMAXAN® sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado.

- **medicamento-exame laboratorial**

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, GHEMAXAN® não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica de GHEMAXAN®, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade de GHEMAXAN®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GHEMAXAN® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Cuidados especiais de armazenamento

Não congelar.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Fls 9649
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

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. Após abertas, as seringas de GHEMAXAN® devem ser utilizadas imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, esta deverá ser descartada.

Características físicas e organolépticas
Solução transparente, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR
A via de administração de GHEMAXAN® varia dependendo da indicação do produto. Abaixo estão descritas as técnicas de injeção subcutânea e *bolus* intravenoso.

Técnica de injeção subcutânea de seringas preenchidas com protetor de agulha:
A injeção subcutânea aplicada corretamente é essencial para reduzir a dor e ferimento no local da injeção.

As seringas podem ser equipadas com um sistema que protege a agulha após a injeção para evitar ferimentos acidentais com a agulha após a injeção.

- **Preparo do local para injeção:**

O local recomendado para injeção é na gordura da parte inferior do abdômen, pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo para fora e em ambos os lados.

Antes da injeção, lavar as mãos. Limpar (não esfregar) com álcool o local selecionado para injeção. Selecionar um local diferente do abdômen inferior a cada aplicação.

Fls 9650
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Preparo da seringa antes da injeção:**

Verifique se a seringa não está danificada e se o medicamento dentro está como uma solução límpida, sem partículas. Se a seringa estiver danificada ou o medicamento não for límpido, utilizar outra seringa.

Para as doses de 20 mg e 40 mg:

- Retire a capa protetora da agulha (figura 1).

Uma gota pode aparecer na ponta da agulha. Caso isto ocorra, remova-a antes de injetar o medicamento através de batidas suaves no corpo da seringa com a agulha apontada para baixo. Não expelir qualquer bolha de ar da seringa antes de administrar a injeção, isso pode resultar em redução de dose.

Para as doses de 60 mg, 80 mg e 100 mg:

- Retire a capa protetora da agulha (figura 1).
- Ajuste a dose a ser injetada (se necessário):

A quantidade do medicamento a ser injetada deve ser ajustada dependendo do peso corpóreo do paciente; consequentemente qualquer excesso do medicamento deve ser expelido antes da injeção. Segure a seringa apontando para baixo (para manter a bolha de ar na seringa) e expelindo o excesso do medicamento em um recipiente adequado.

Quando não houver a necessidade de ajuste da dose, a seringa preenchida está pronta para o uso. Não expelir qualquer bolha de ar da seringa antes de administrar a injeção.

Observe que, para as seringas preenchidas são equipadas com um sistema de proteção de agulha e o protetor de agulha é acionado no final da injeção.

Nota: Caso o excesso de medicamento não seja expelido antes da aplicação, o protetor de agulha não será ativado ao final da injeção.

As seringas preenchidas e seringas preenchidas graduadas de GHEMAXAN® são para uso único.

As instruções para o uso de seringas com este sistema são fornecidas abaixo.

O eixo de segurança é fornecido com uma trava para destravar e travar o sistema.

Fls 9651
Proc. Nº 023/2023
Ass

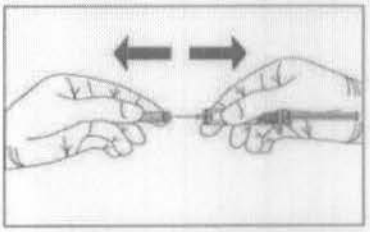
BIOMM

Retire a seringa preenchida da embalagem do blister, delaminando a seta conforme indicado no blister.

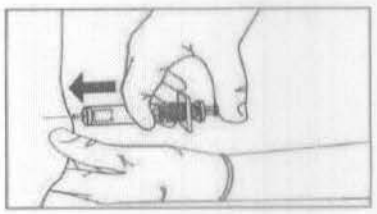
Não remova puxando o êmbolo, pois isso pode danificar a seringa.

Instruções para a administração da injeção:

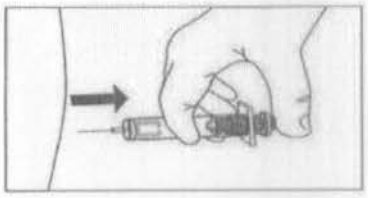
1. Retire a proteção da agulha puxando-a diretamente para fora da seringa.



2. Aperte suavemente a área limpa do abdômen entre o indicador e o polegar para fazer uma dobra na pele. Segure a dobra da pele durante a injeção. Insira o comprimento total da agulha na dobra da pele e injete o medicamento empurrando o êmbolo para o fundo da seringa.



3. Retire a seringa do local da injeção, mantendo o dedo na haste do êmbolo. Agora você pode liberar a dobra da pele. Para minimizar contusões, não esfregue o local da injeção após a conclusão da injeção.

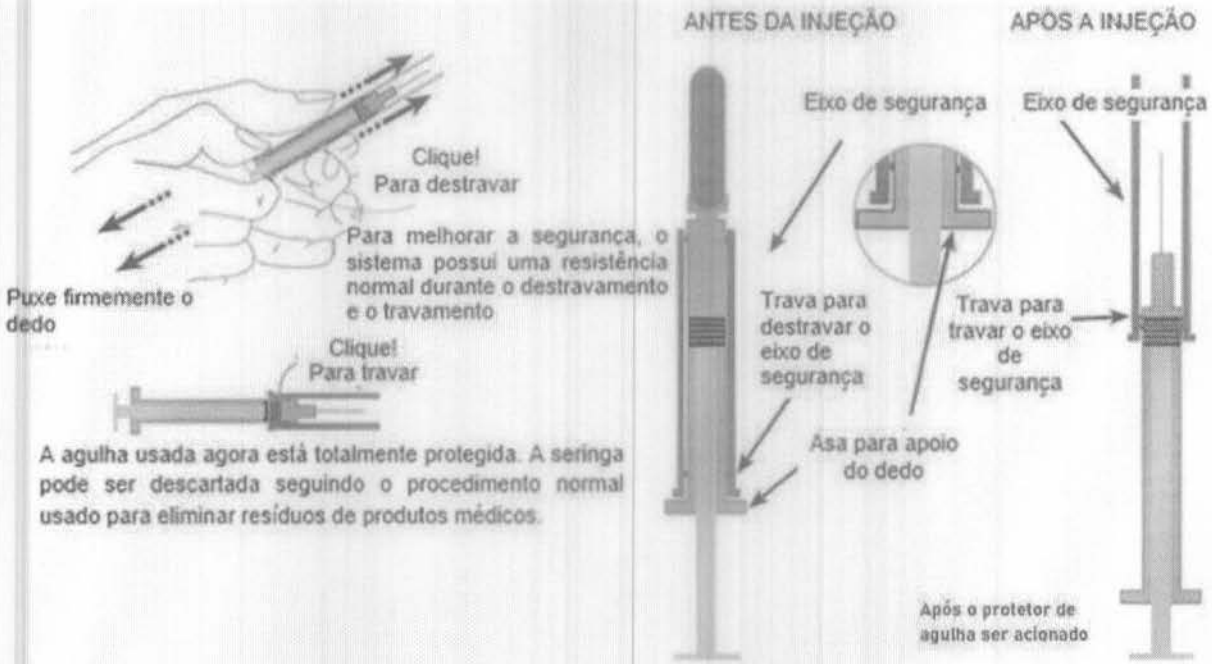


4a) Para as seringas preenchidas equipadas com um sistema de proteção de agulha.

9652
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após terminar a injeção, segure firmemente o tubo da seringa com uma mão. Com a outra mão, segure a base, "asas", da seringa e puxe-a até ouvir um clique. Agora a agulha usada está completamente protegida.
O eixo de segurança é fornecido com uma trava para destravar e travar o sistema.

Descartar imediatamente a seringa em um recipiente apropriado.



Técnica de injeção intravenosa (*bolus*) – <u>Apenas para a indicação de tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:</u>

GHEMAXAN® deve ser administrado através de uma linha intravenosa e não deve ser misturado ou coadministrado com outros medicamentos. Para evitar a possibilidade de mistura de GHEMAXAN® com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser lavado com quantidade suficiente de solução salina ou solução dextrose antes e imediatamente após a administração do *bolus* intravenoso de GHEMAXAN® para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. GHEMAXAN® pode ser utilizado com segurança com solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água.

Bolus intravenoso inicial de 30 mg: utiliza-se uma seringa preenchida graduada de GHEMAXAN® e despreza-se o excesso do volume, obtendo apenas 30 mg (0,3 mL) na

Fls 9653
Proc. Nº 023/2023
Ass

seringa. Injeta-se, então, a dose de 30 mg diretamente na linha intravenosa.

***Bolus* adicional para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea quando a última dose subcutânea de GHEMAXAN® foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado:** para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea, um *bolus* intravenoso adicional de 0,3 mg/kg deve ser administrado se a última dose subcutânea de GHEMAXAN® foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado (vide item "8. Posologia e modo de usar - Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST").

Para assegurar a precisão do pequeno volume a ser injetado, recomenda-se a diluição do medicamento para uma solução de 3 mg/mL.

Para obter uma solução a 3 mg/mL utilizando uma seringa preenchida de 60 mg de GHEMAXAN®, recomenda-se usar uma bolsa de infusão de 50 mL (contendo, por exemplo, solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água). Com o auxílio de uma seringa, retira-se 30 mL da solução contida na bolsa e despreza- se este volume. Aos 20 mL restantes na bolsa de infusão, injeta-se o conteúdo total de uma seringa preenchida graduada de 60 mg. Mistura-se gentilmente a solução final. Retira-se com uma seringa o volume requerido da solução para administração na linha intravenosa. Recomenda-se que esta solução seja preparada imediatamente antes de sua utilização.

Após finalizada a diluição, o volume a ser injetado na linha intravenosa deve ser calculado utilizando-se a seguinte fórmula: [volume da solução diluída (mL) = peso do paciente (kg) x 0,1] ou utilizando a tabela abaixo.

Fls 9654
Proc. Nº 023/2023
Ass

Volume de solução a 3 mg/mL a ser injetado na linha intravenosa		
Peso do paciente **(kg)**	Dose requerida = 0,3 mg/kg **(mg)**	Volume a ser injetado **(mL)** após ser diluído para a concentração final de 3 mg/mL
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

POSOLOGIA

A posologia de GHEMAXAN® é determinada pela predisposição individual de ocorrer o tromboembolismo venoso em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados com risco moderado os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade superior a 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasia, doença pulmonar ou cardíaca crônica, estrogenioterapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com alto risco os indivíduos com histórico de tromboembolismo venoso prévio, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

1. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos

A duração e a dose do tratamento com CLEXANE baseiam-se no risco do paciente. O risco do paciente sofrer o evento tromboembólico pode ser estimado através de modelos de estratificação de risco validados.

3635
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em pacientes que apresentam risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de GHEMAXAN® é de 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia por via subcutânea. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

O tratamento com GHEMAXAN® é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias. Um tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser continuado enquanto houver risco de tromboembolismo venoso e até que o paciente seja ambulatorial.

Em pacientes com alto risco de tromboembolismo, a dose recomendada de GHEMAXAN® administrada por via subcutânea é de 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou de 30 mg, duas vezes ao dia, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia.

- Para os pacientes que se submetem à cirurgia ortopédica de grande porte com um risco elevado de tromboembolismo venoso, uma tromboprofilaxia de até 5 semanas é recomendada.
- Para pacientes submetidos à cirurgia oncológica com risco elevado de tromboembolismo venoso, recomenda-se uma tromboprofilaxia de até 4 semanas.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as dosagens para anestesia espinhal/peridural e procedimentos de revascularização coronária percutânea: vide item "5.Advertências e Precauções".

2. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos

A dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de GHEMAXAN®, uma vez ao dia, administrada por via subcutânea. A duração do tratamento deve ser de no mínimo, 6 dias, devendo ser continuado até que o paciente recupere a capacidade plena de se locomover, por um período máximo de 14 dias.

9656
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar

A posologia de GHEMAXAN® recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, administrado por via subcutânea. Em pacientes com distúrbios tromboembólicos complicados, recomenda-se a administração da dose de 1 mg/kg, duas vezes ao dia.

O tratamento com GHEMAXAN® é geralmente prescrito por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriada e o tratamento com GHEMAXAN® deve ser mantido até que o efeito terapêutico do anticoagulante tenha sido atingido (International Normalisation Ratio 2 a 3).

4. Prevenção da formação de trombo no circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise

A dose recomendada é de 1 mg/kg de GHEMAXAN®.

Em pacientes com alto risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/kg quando o acesso vascular for simples.

Durante a hemodiálise, GHEMAXAN® deve ser introduzido na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. O efeito desta dose geralmente é suficiente para uma sessão com duração de 4 horas; entretanto, caso haja o aparecimento de anéis de fibrina, por exemplo, após uma sessão mais longa que o normal, pode ser administrada dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/kg de GHEMAXAN®.

5. Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

A dose de GHEMAXAN® recomendada é de 1 mg/kg a cada 12 horas, por via subcutânea, administrada concomitantemente com ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg, uma vez ao dia).

Nestes pacientes, o tratamento com GHEMAXAN® deve ser prescrito por no mínimo 2 dias e mantido até estabilização clínica. A duração normal do tratamento é de 2 a 8 dias.

Fls 9657
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

6. Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

A dose recomendada de GHEMAXAN® é de um *bolus* intravenoso único de 30 mg acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido por 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 100 mg cada dose e as demais doses 1 mg/kg por via subcutânea). Para pacientes com 75 anos de idade ou mais, verifique instruções específicas descritas abaixo em "Populações Especiais – Idosos".

Quando administrado em conjunto com um trombolítico (específico para fibrina ou não), GHEMAXAN® deve ser administrado entre 15 minutos antes e 30 minutos depois do início da terapia fibrinolítica. Todos os pacientes devem receber ácido acetilsalicílico tão logo seja diagnosticado o infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Esta medicação deve ser mantida com dosagem de 75 a 325 mg uma vez ao dia, a menos que haja contraindicação para o seu uso.

A duração recomendada do tratamento com GHEMAXAN® é de 8 dias ou até que o paciente receba alta do hospital, considerando-se o que ocorrer primeiro.

Para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea: se a última dose subcutânea de GHEMAXAN® foi administrada há menos de 8 horas antes de o balão ser inflado, não é necessária dose adicional deste medicamento. Entretanto, caso a última dose subcutânea tenha sido administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado, uma dose adicional de 0,3 mg/kg de GHEMAXAN® deve ser administrada através de *bolus* intravenoso.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de GHEMAXAN® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou subcutânea (dependendo da indicação terapêutica).

Fls 9658
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações Especiais

Idosos: para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes idosos (com idade igual ou maior a 75 anos), não deve ser administrado o *bolus* intravenoso inicial. A dose inicial é de 0,75 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 75 mg cada dose e as demais 0,75 mg/kg por via subcutânea).

Para as demais indicações do produto, não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função renal esteja prejudicada (vide itens "3. Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas", "5. Advertências e Precauções" e "8. Posologia e modo de usar - Insuficiência renal").

Insuficiência renal: (vide itens "3. Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas" e "5. Advertências e Precauções")

- **Insuficiência renal severa:** é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), de acordo com as tabelas a seguir, uma vez que a exposição ao GHEMAXAN® é significativamente aumentada nesta população de pacientes.

Fls 9659
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para uso terapêutico, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	**Insuficiência renal severa**
1 mg/kg por via subcutânea, duas vezes ao dia	1 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia
1,5 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia	1 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com idade inferior a 75 anos	
30 mg em *bolus* intravenoso único acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 100 mg cada)	30 mg em *bolus* intravenoso único acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia (a primeira dose subcutânea deve ser de no máximo 100 mg)
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes idosos com idade maior ou igual a 75 anos	
0,75 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia **SEM** *bolus* intravenoso inicial (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 75 mg cada)	1 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia **SEM** *bolus* intravenoso inicial (a primeira dose subcutânea deve ser de no máximo 100 mg)

Para uso profilático, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	**Insuficiência renal severa**
40 mg por via subcutânea, uma vez ao dia	20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia
20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia	20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia

Estes ajustes posológicos não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Insuficiência renal leve e moderada: embora não seja recomendado realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min) e leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável que se faça um monitoramento clínico cuidadoso.

Fls 9660
Proc. Nº 023/2023
Ass

Insuficiência hepática: em decorrência da ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Anestesia espinhal/peridural: para pacientes que recebendo anestesia espinhal/peridural vide item "5.
Advertências e Precauções - Anestesia espinhal/peridural".

9. REAÇÕES ADVERSAS

A enoxaparina foi avaliada em mais de 15000 pacientes que receberam enoxaparina em estudos clínicos, realizados com um produto de referência. Estes estudos incluíram 1776 pacientes para profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) seguida de cirurgia ortopédica ou abdominal em pacientes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 para profilaxia de TVP em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita, 559 para tratamento de TVP com ou sem embolismo pulmonar, 1578 para tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e 10176 para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

O regime de enoxaparina sódica administrada durante estes estudos clínicos varia dependendo da indicação. A dose de enoxaparina sódica foi de 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia para profilaxia de TVP seguida de cirurgia ou em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita. No tratamento da TVP com ou sem embolismo pulmonar, pacientes recebendo enoxaparina foram tratados também com uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas ou uma dose de 1,5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia. Nos estudos clínicos para o tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, as doses foram de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas e no estudo clinico para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, o regime de enoxaparina sódica foi de 30 mg por via intravenosa em bolus seguida de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas.

As reações adversas observadas nestes estudos clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização estão detalhadas abaixo:

Fls 9661
Proc. Nº 023/2023
Ass

As frequências estão definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000) ou desconhecido (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas observadas após comercialização são classificadas como de "frequência desconhecida".

- **Hemorragias**

Em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente relatadas. Estas incluem hemorragias de grande porte, reportadas no máximo em 4,2% dos pacientes (pacientes cirúrgicos**). Alguns destes casos foram fatais.

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer hemorragia na presença de fatores de risco associados, tais como: lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia (vide itens "5. Advertências e Precauções - Populações especiais" e "6. Interações Medicamentosas").

Distúrbios vasculares

Profilaxia em pacientes cirúrgicos:

- Muito comum: hemorragia*
- Rara: hemorragia retroperitoneal

Profilaxia em pacientes sob tratamento médico:

- Comum: hemorragia*

Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar:

- Muito comum: hemorragia*
- Incomum: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST:

- Comum: hemorragia*
- Rara: hemorragia retroperitoneal

9662
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:

- Comum: hemorragia*
- Incomum: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

* como hematoma, outras equimoses além do local da injeção, ferimento com hematoma, hematúria, epistaxe e hemorragia gastrintestinal.

** em pacientes cirúrgicos as complicações hemorrágicas foram consideradas de grande porte: (1) se a hemorragia causou um evento clínico significativo, ou (2) se acompanhado por uma diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produto sanguíneo. As hemorragias retroperitoneal e intracraniana foram sempre consideradas de grande porte.

- **Trombocitopenia e trombocitose**

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Profilaxia em pacientes cirúrgicos

- Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400.000/ mm3)
- Comum: trombocitopenia

Profilaxia em pacientes sob tratamento médico

- Incomum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar

- Muito comum: trombocitose
- Comum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

- Incomum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento

Fls 9663
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

ST

- Comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L), trombocitopenia
- Muito rara: trombocitopenia imunoalérgica

- **Outras reações adversas clinicamente relevantes**

Estas reações estão apresentadas abaixo, qualquer que sejam as indicações, por sistema órgão classe, frequência e ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sistema imune:

- Comum: reação alérgica
- Rara: reação anafilática/anafilactoide (ver também experiência pós-comercialização)

Distúrbios hepatobiliares:

- Muito comum: aumento das enzimas hepáticas, principalmente transaminases (níveis de transaminases > 3 vezes o limite superior de normalidade)

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

- Comum: urticária, prurido, eritema
- Incomum: dermatite bolhosa

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

- Comum: hematoma, dor e outras reações no local da injeção (como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, tumoração, dor ou reação não especificada)
- Incomum: irritação no local, necrose na pele do local de injeção

9664
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Investigação:

- Rara: hiperpotassemia

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período após a aprovação do uso do produto referência (Clexane®). As reações adversas são derivadas de relatos espontâneos e, portanto, a frequência é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados).

Distúrbios do sistema imunológico

- Reação anafilática/anafilactoide incluindo choque

Distúrbios do sistema nervoso

- Dor de cabeça

Distúrbios vasculares

- Foram relatados casos de hematoma espinhal (ou hematoma neuroaxial) com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/peridural ou punção espinhal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (vide item "5.Advertências e Precauções").

Distúrbios do sangue e linfáticos:

- Anemia hemorrágica
- Casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose: em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto orgânico ou isquemia de extremidade (vide item "5. Advertências e Precauções").
- Eosinofilia

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

- Vasculite cutânea, necrose cutânea geralmente ocorrendo no local da administração (estes fenômenos são geralmente precedidos por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas), devendo-se interromper o tratamento com GHEMAXAN®.

Fls 9665
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Nódulos no local de injeção (nódulos inflamatórios que não são inclusões císticas de enoxaparina) que desaparecem após alguns dias e não devem ser motivo para interrupção do tratamento.
- Alopecia;
- A Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foi relatada em associação com o tratamento com enoxaparina.

Distúrbios hepatobiliares:

- Lesão hepatocelular
- Lesão colestática

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo

- Osteoporose em terapia prolongada (acima de 3 meses)

Atenção: este produto é um medicamento biossimilar e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e severidade: a superdose acidental após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea de GHEMAXAN® pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de GHEMAXAN® após a administração oral, mesmo em altas doses, é pouco provável.

Tratamento e antídoto: os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de GHEMAXAN® administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de GHEMAXAN®, se GHEMAXAN® foi administrado nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de GHEMAXAN® pode ser administrada se GHEMAXAN® foi administrado há mais de

9666
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

8 horas à administração da protamina, ou se tiver sido determinado que uma segunda dose de protamina seja necessária. Após 12 horas da injeção de GHEMAXAN®, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa de GHEMAXAN® nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

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

Fls 9667
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

DIZERES LEGAIS

VENDA OU USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Venda proibida ao comércio para os medicamentos com destinação institucional

MS: 1.3348.0003

Farm. Resp.: Herbert Silva Bathemarque

CRF-MG: 20.253

Fabricado por:

Italfarmaco S.p.A., Viale Fulvio Testi, 330, Milão - Itália

Registrado e importado por:

BIOMM S.A.

Av. Regent n° 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima/MG, Brasil

CEP: 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10

Indústria Brasileira

® Marca registrada

SmPC_ RUP February 2022

BIOMM

SAC: 0800-057-2466

PRESERVE A NATUREZA! MATERIAL RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/03/2022

Essa bula foi aprovada pela ANVISA em 03/05/2022

BIOMM

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 do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/05/2022	Gerado no momento do peticiona-mento eletrônico	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	Gerado no momento do peticiona-mento eletrônico	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	VP: -DIZERES LEGAIS; -4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: -DIZERES LEGAIS; 5. DVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VP/VPS	20 mg/0,2 mL x 10 Ser Preench 40 mg/0,4 mL x 10 Ser Preench 60 mg/0,6 mL x 10 Ser Preench 80 mg/0,8 mL x 10 Ser Preench 100 mg/1,0 mL x 10 Ser Preench

Fls 9668
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMM

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**
27/07/2021	2932108/21-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogaria	01/07/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP/VPS	20 mg/0,2 mL x 10 Ser Preench 40 mg/0,4 mL x 10 Ser Preench 60 mg/0,6 mL x 10 Ser Preench 80 mg/0,8 mL x 10 Ser Preench 100 mg/1,0 mL x 10 Ser Preench
14/04/2021	1432181/21-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2020	4179523/20-7	Referente ao Ofício nº 3960166208 recebido da ANVISA. 1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	26/11/2020	VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO VPS: -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES;	VP/VPS	20 mg/0,2 mL x 10 Ser Preench 40 mg/0,4 mL x 10 Ser Preench 60 mg/0,6 mL x 10 Ser Preench 80 mg/0,8 mL x 10 Ser Preench 100 mg/1,0 mL x 10 Ser Preench

Fls. 9669
Proc. Nº 023/2023
Ass.

BIOMM

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 do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							- POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS		
14/04/2021	1432181/21-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2020	2373197/20-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	16/11/2020	Bula referente ao registro inicial	VPS	20 mg/0,2 mL x 10 Ser Preench 40 mg/0,4 mL x 10 Ser Preench 60 mg/0,6 mL x 10 Ser Preench 80 mg/0,8 mL x 10 Ser Preench 100 mg/1,0 mL x 10 Ser Preench

Fls 9670
Proc. Nº 023/2023
Ass

9671
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

ETILEFRIL®

(cloridrato de etilefrina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

10 mg/mL

9672
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

ETILEFRIL®

cloridrato de etilefrina

União Química
farmacêutica nacional S/A

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 10 mg/mL: embalagem contendo 6 ampolas de 1 mL.

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
cloridrato de etilefrina ..... 10 mg*
*Equivalente a 8,3 mg de etilefrina.
Veículo: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
ETILEFRIL é indicado para o tratamento da hipotensão normovolêmica aguda, síncope cardiovascular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O efeito da etilefrina administrada intravenosamente foi investigado em um estudo em voluntários sãos tendo-se observado o aumento da frequência de pulso, do débito cardíaco, do volume sistólico, da pressão venosa central e da pressão arterial média. A resistência vascular periférica começou a cair com a infusão de 1-8 mg de etilefrina, porém passou a aumentar nas doses mais altas.
Após a administração intravenosa de propranolol 2,5 mg, observou-se acentuada queda na frequência de pulso, no débito cardíaco, no volume sistólico, na perfusão periférica acompanhado de um ascenção da pressão arterial média. Estes achados indicam que a etilefrina tem efeitos tanto β_1 como α adrenérgico.
Em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com comparação de grupos paralelos, multicêntrico foram observados 3 grupos: (3x 5 mg etilefrina, 3x 10 mg etilefrina 3x placebo por dia). O objetivo do estudo foi o de determinar a eficácia e tolerabilidade de etilefrina no tratamento de hipotensão ortostática sintomática:
a) Tratamento agudo: eficácia e tolerabilidade da dose de 5 e 10 mg de etilefrina;
b) Tratamento crônico: eficácia e tolerabilidade após 14 dias de tratamento com doses diárias de 15 e 30 mg de etilefrina.
A casuística do referido estudo foi de 366 pacientes randomizados: incluídos na análise de eficácia (intenção de tratamento – ITT): 362 pacientes; 3x 10 mg etilefrina: 124 (123); 3x 5 mg etilefrina: 121 (119), placebo: 121 (120). Os principias critérios de inclusão foram: hipotensão ortostática sintomática, pressão arterial sistólica: redução de pelo menos 20 mmHg após 5 min na posição ereta no teste Schellong; frequência cardíaca: aumento não superior a 10 batimentos por minuto 5 min na posição ereta no teste Schellong.
Todos os 3 tratamentos, incluindo o esquema placebo, produziram efeitos clinicamente visíveis sobre a pressão arterial, com vantagem para o esquema etilefrina, conforme avaliado pela resposta da pressão arterial. Esses efeitos foram confirmados (e foram mais pronunciados) no julgamento, por parte dos investigadores, dos sintomas associados com a hipotensão ortostática sintomática (IHBS-A / IHBS-C) e na avaliação global de eficácia.
- Pacientes que responderam ao tratamento: na análise de "intenção de tratamento" (ITT) do parâmetro primário "taxa de resposta" 82,9% dos pacientes tratados com 3x 10 mg e 78,2% dos pacientes no esquema 3x 5mg etilefrina conseguiram resposta em comparação com 73,3% dos pacientes que responderam no esquema placebo (p=0,087 e 0,451).
O efeito agudo de uma dose adicional isolada de 10 mg de etilefrina após 14 dias de tratamento crônico (4° teste Schellong) resultou em uma maior taxa de resposta de 88,6% comparado com 82,9% no 2° teste Schellong. O valor-p para o 4° teste Schellong, comparando o esquema 3x 10 mg de etilefrina ao esquema placebo com o Teste Exato de Fischer (bi-caudal) foi 0,699.
A análise de "intenção de tratamento" (ITT) com 362 pacientes avaliados quanto aos parâmetros secundários revelou os seguintes achados chave:
- Pressão arterial sistólica: corresponde aos resultados relacionados com a dose na variável primária responsiva onde os resultados da pressão arterial sistólica na posição ereta foram dose-dependente, correspondendo a um aumento de 15,0 mmHg na dose de 10 mg, 13,8 mmHg na dose de 5 mg, e 12,6 mmHg no grupo placebo, enquanto a pressão arterial sistólica na posição supina tenha mostrado uma ligeira redução de aproximadamente 5 – 7 mmHg, comparável em todos os três grupos.
- Sintomas clínicos: os sintomas clínicos avaliados mostraram uma redução clinicamente relevante na "Soma Total da Pontuação por Paciente" do IHBS-A (8 itens, avaliados pelos sintomas durante cada teste Schellong) e IHBS-C (22 itens, avaliados por períodos de tempo de 14 dias antes do estudo e durante o tratamento), questionários mostrando vantagens estatisticamente significantes para o esquema etilefrina nos testes de exploração.
- Avaliação global: a avaliação global de eficácia mostrou vantagens marcantes e exploratoriamente significantes na avaliação de cada esquema etilefrina com 85% dos casos avaliados com "bom" ou "satisfatório", comparado com apenas 68% no esquema placebo.
Em conclusão, todos os 3 tratamentos mostraram uma melhoria clínica da doença durante o período do estudo. Este efeito clinicamente visível foi mais pronunciado para etilefrina, especificamente no esquema 3x 10. Foi também confirmado e marcantemente mais pronunciado por efeitos distintos no questionário para os pacientes, avaliando os sintomas clínicos associados à hipotensão ortostática e na avaliação global de eficácia pelos investigadores.
Nos parâmetros subjetivos (os mais importantes critérios para os pacientes acometidos por hipotensão ortostática), as pontuações dos sintomas e a avaliação global, as vantagens para o tratamento com etilefrina (mais aumentada na maioria dos casos na dosagem mais alta de etilefrina) foi mais claramente observada do que nos parâmetros objetivos e atingiu significância exploratória nas análises das diferenças entre grupos.
Assim sendo, os investigadores relataram um bom efeito terapêutico com vantagens clínicas para etilefrina, na comparação do tratamento com etilefrina ao placebo.

Fls 9673
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas
1. Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC. The cardiovascular effects of etilefrine. Eur J Clin Pharmacol 1975;8:41-45.
2. Eberhardt R, Hege H. Efficacy and Tolerability of Etilefrine in Comparison to Placebo in Patients with Symptomatic, Orthostatic Hypotension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
ETILEFRIL contém a etilefrina, um agente simpatomimético de ação direta, com elevada afinidade pelos receptores alfa-1, beta-1 e beta-2. Por este motivo é capaz de potencializar a contratilidade cardíaca e aumentar o desempenho cardíaco, elevando o volume sistólico; adicionalmente eleva o tônus venoso e a pressão venosa central, provocando um aumento do volume sanguíneo circulante. Demonstrou-se um efeito inotrópico positivo em pacientes com função cardíaca normal ou ligeiramente alterada.
O fármaco eleva a pressão sistólica em maior grau que a diastólica. Consequentemente, em caso de alterações cardiovasculares funcionais, o fármaco pode proporcionar uma melhora dos sintomas tais como tontura, cansaço e tendência a desmaio, assim como estabilizar os parâmetros hemodinâmicos.

Farmacocinética
Após a administração intravenosa, a concentração de etilefrina no plasma mostra um declínio biexponencial; a meia vida da fase alfa é de 6,2 minutos, da fase beta terminal é de 2,2 horas. A eliminação renal de etilefrina e seus metabólitos foi de 78,2% após 24 horas. O metabólito principal foi etilefrina conjugada com ácido sulfúrico, cuja eliminação renal foi de 44,4% da dose administrada, dentro de 24 horas. A proporção de etilefrina livre recuperada na urina foi de 28,3%, o ácido 3-hidroximandélico correspondeu a 3,5% do fármaco eliminado por via renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ETILEFRIL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de etilefrina e em pacientes com desregulação hipotensora, a qual produz uma reação hipertensiva ao levantar.
Como ocorre com outros agentes simpatomiméticos, ETILEFRIL não deve ser administrado a pacientes com:
- hipertensão;
- tireotoxicose;
- feocromocitoma;
- glaucoma de ângulo fechado;
- hipertrofia prostática ou adenoma prostático com retenção urinária;
- doença arterial coronária;
- insuficiência cardíaca descompensada;
- cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica;
- estenose das artérias centrais ou válvulas cardíacas.

Este medicamento é contraindicado no primeiro trimestre de gravidez e durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se proceder com precaução em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, distúrbios cardiovasculares graves, *diabetes mellitus* e com hipertireoidismo.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem ser informados de que podem ter efeitos indesejáveis, como tontura, durante o tratamento com ETILEFRIL. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas e se os pacientes tiverem tonturas, devem evitar tarefas tais potencialmente perigosas.

O uso de etilefrina durante competição atlética pode levar a resultados positivos em testes para o uso de substâncias não clínicas, por exemplo, substâncias para melhorar o desempenho atlético.

Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, gravidez e lactação
ETILEFRIL está contraindicado no primeiro trimestre da gravidez e somente deverá ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres após cuidadosa avaliação sobre os riscos e benefícios do tratamento. A etilefrina pode prejudicar a perfusão útero-placentária e provocar um relaxamento uterino. Como não se pode excluir a possibilidade de o fármaco passar para o leite materno, ETILEFRIL está contraindicado durante o período de lactação.
Não foram realizados estudos pré-clínicos com etilefrina com relação à fertilidade. Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade humana.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos de ETILEFRIL podem ser potencializados pela administração concomitante de guanetidina, mineralocorticoides, reserpina, hormônios tireoidianos, simpatomiméticos ou outras substâncias com atividade simpatomimética (como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, anti-histamínicos).
Os hidrocarbonetos alifáticos halogenados em anestésicos inalatórios e glicosídeos cardíacos em doses mais elevadas podem aumentar os efeitos dos agentes simpatomiméticos sobre o coração, provocando, assim, o desenvolvimento de arritmias cardíacas.
A di-hidroergotamina aumenta a absorção enteral de ETILEFRIL, aumentando a sua ação. A atropina pode potencializar o efeito de ETILEFRIL e aumentar a frequência cardíaca.
O efeito dos medicamentos hipoglicemiantes pode ser diminuído.
Agentes bloqueadores adrenérgicos (alfa-bloqueadores e beta-bloqueadores) podem suprimir parcial ou totalmente os efeitos da etilefrina. O tratamento com beta-bloqueadores pode induzir bradicardia reflexa.

9674
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15° e 30°C), proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: líquido límpido, incolor e isento de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Se for indicado o uso intravenoso, deve-se preferir a aplicação por meio de infusão gota a gota. ETILEFRIL injetável não é compatível com solução de levulose.

Infusão intravenosa
A dose deve ser regulada de forma que se consiga atingir os valores de frequência do pulso e de pressão arterial requeridos e deve ser determinada separadamente para cada paciente. Recomenda-se que os pacientes que recebem infusão intravenosa sejam tratados em uma unidade de cuidados intensivos, com monitorização regular de ECG, pressão arterial e pressão venosa central.
Recomendam-se as seguintes velocidades de infusão:
Adultos e crianças maiores de 6 anos: 0,4 mg/min (0,2-0,6 mg/min)
Crianças de 2 a 6 anos: 0,2 mg/min (0,1-0,4 mg/min)
Crianças menores de 2 anos: 0,1 mg/min (0,05-0,2 mg/min)
Para a infusão deve-se utilizar solução fisiológica de NaCl, solução de Ringer com lactato, solução de glicose a 5% ou solução de xilitol a 10% sem nenhum aditivo suplementar.

Injeção intravenosa
Em casos graves de colapso circulatório, ETILEFRIL pode ser administrado por injeção intravenosa lenta. Em adultos deve-se administrar a metade do conteúdo de uma ampola de 10 mg (=0,5 mL); as doses para crianças devem ser correspondentemente menores.

Injeção intramuscular e subcutânea:
Adultos: 1 mL
Crianças de 6 a 14 anos: 0,7-1 mL
Crianças de 2 a 6 anos: 0,4-0,7 mL
Crianças menores de 2 anos: 0,2-0,4 mL
Caso necessário, a dose deve ser repetida a intervalos de 1-3 horas.

Dose diária máxima
Em geral, não devem ser excedidas as seguintes doses diárias máximas:
Adultos e crianças maiores de 6 anos: 50 mg
Crianças de 2 a 6 anos: 40 mg
Crianças menores de 2 anos: 30 mg

9. REAÇÕES ADVERSAS
- Reação comum (>1/100 e <1/10): cefaleia.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): ansiedade, insônia, tremor, inquietação, tontura, arritmia, taquicardia, palpitação, náusea.
- Reação com frequência desconhecida (não foi possível calcular com base nos dados disponíveis): hipersensibilidade (reação alérgica), *angina pectoris*, aumento da pressão arterial, hiperidrose.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Uma superdose aguda ou a injeção intravenosa muito rápida acentua as reações adversas previamente descritas. Adicionalmente, podem ocorrer agitação e vômito. Em lactentes e crianças pequenas, a superdose pode causar depressão respiratória central e coma.
Tratamento
Deve-se instituir um tratamento sintomático adequado. Em caso de superdose grave devem ser adotadas medidas de terapia intensiva. Os sintomas devidos à atividade beta-1-simpatomimética devem ser tratados com beta-bloqueadores, administrados de acordo com as normas terapêuticas habituais para esta classe de fármacos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1220

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

9675
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37.560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 19/11/2014.

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 do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/2022	Gerado no peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO (VOCABULÁRIO CONTROLADO) DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL
15/06/2021	2311609/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL
							- COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
23/02/2015	0160595/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2015	0160595/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS - COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL
24/09/2013	0806706/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2013	0806706/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2013	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL

Fls. 9676
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 0677
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPOFARMA

Hyvit K

fitomenadiona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

10 mg/mL

Fls 9678
Proc. Nº 023/2023
Ass

Hyvit K
fitomenadiona 10 mg/mL

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 10mg/mL.

Caixa com 50 ou 100 ampolas de vidro âmbar de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

fitomenadiona ..... 10 mg
excipientes: (hidroxiestearato de macrogol 15, glicose, álcool benzílico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis) q.s.p. ..... 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hyvit K (fitomenadiona) é indicado nos distúrbios de coagulação descritos abaixo por falha na formação dos fatores II, VII, IX e X provocada pela deficiência da vitamina K ou quando há interferência na atividade dessa vitamina.
Hyvit K (fitomenadiona) é indicado:

- Na deficiência de protrombina (proteína importante para coagulação) induzida por cumarina ou derivados da indanediona;
- Como tratamento profilático (prevenção) e terapias de doenças hemorrágicas em recém-nascidos;

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Deficiência de protrombina induzida por anticoagulante:

Foi avaliada a efetividade da fitomenadiona via oral versus a via intravenosa em pacientes com anticoagulação excessiva. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos utilizando o anticoagulante varfarina e com INR maior que 6,0, sem presença de sangramento. Os mesmos foram hospitalizados por 72 h e aleatorizados para receber 0,5 mg de fitomenadiona IV (n=23, idade média de 66,6 anos) ou 2,5 mg VO (n=21, idade média de 61,4 anos) se o valor de INR estivesse entre 6 a 10. Caso o valor de INR fosse maior que 10, eram administrados 1,0 mg de fitomenadiona IV (n=32, idade

Fls 9679
Proc. Nº 023/2023
Ass

média de 64,3 anos) ou 5,0 mg VO (n=29, idade média de 60,5 anos). A formulação injetável utilizada continha 10 mg/mL de fitomenadiona e foi diluída em solução salina e infudida por 30 minutos. A formulação oral administrada era na forma de comprimido. O tratamento foi considerado efetivo quando o INR atingisse a faixa de 2 a 4. Ambas as vias de administração foram eficazes na diminuição do INR.[1]

- Doença hemorrágica do recém nascido:

A eficácia da fitomenadiona (vitamina K1) foi comparada com a da menadiona (vitamina K3) na prevenção da deficiência de vitamina K em neonatos de ambos os sexos. Os mesmos foram aleatorizados para receber 1 mg de fitomenadiona (grupo 1, n=85, peso corporal médio de 2914 g) ou menadiona (grupo 2, n=85, peso corporal médio de 2958 g) após 2 horas do parto, via intramuscular, na lateral da coxa. O PIVKA-II, um marcador específico e sensível para a deficiência de vitamina K foi medido pelo método ELISA, sendo valores acima de 2 ng/mL considerados como sinal positivo de deficiência desta vitamina. Foi possível detectar este marcador em 48,2% e em 44,7% dos recém-nascidos dos grupos 1 e 2, respectivamente, antes da suplementação com a vitamina K. Após 72 h da suplementação, a concentração média de PIVKA-II foi de 1,99 ng/mL no grupo 1 e de 1,97 ng/mL no grupo 2, menores que o valor indicado para a confirmação de deficiência (>2 ng/mL). Desta forma, tanto a fitomenadiona como a menadiona foram eficazes em corrigir a deficiência de vitamina K em neonatos.[2]

Referências bibliográficas:

1- LUBETSKY A.; YONATH H.; OLCHOVSKY D.; LOEBSTEIN R.; HALKIN H.; EZRA D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation – a prospective randomized controlled study. Arch. Intern. Med., v.163, p.2469-2473, 2003.

2- CHAWLA D.; DEORARI A. K.; SAXENA R.; PAUL V. K.; AGARWAL R.; BISWAS A.; MEENA A. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. Indian Pediatrics, v. 44, p, 817-822, November 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A solução aquosa de fitomenadiona (vitamina K1) para injeção parenteral possui o mesmo tipo e grau de atividade da vitamina K natural necessária para a produção no fígado de: protrombina ativa (fator II), proconvertina (fator VII), componente tromboplastina do plasma (fator IX) e fator de Stuart (fator X). O teste de protrombina é sensível aos níveis de 3 desses 4 fatores – II, VII e X. A vitamina K é um cofator essencial para a enzima microssomal que catalisa a carboxilação pós-translacional dos resíduos múltiplos e específicos do ácido glutâmico ligado ao peptídeo nos precursores hepáticos inativos dos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos do ácido gama

Fls 9680
Proc. Nº 023/2023
Ass

carboxiglutâmico resultantes convertem os precursores em fatores de coagulação ativos que são secretados subsequentemente pelas células do fígado no sangue.
Em animais e humanos, a fitomenadiona é quase isenta de atividade farmacodinâmica. Porém, em animais e humanos com deficiência em vitamina K, a ação farmacológica dessa vitamina está relacionada à função fisiológica normal que promove a biossíntese hepática da vitamina K dependente de fatores de coagulação.

Propriedades farmacocinéticas
A fitomenadiona é absorvida prontamente após administração intramuscular. Pouca vitamina K acumula-se nos tecidos.
Após a administração intramuscular a fitomenadiona concentra-se inicialmente no fígado e sua disponibilidade sistêmica é de cerca de 50%. O primeiro compartimento de distribuição corresponde ao volume plasmático. A fitomenadiona está 90% ligada às proteínas plasmáticas (fração VLDL). A concentração plasmática da fitomenadiona está normalmente entre 0,4 e 1,2 mg/litro. Uma dose de 10 mg de fitomenadiona por via intramuscular produz concentrações plasmáticas de 10 a 20 mg/litro. A meia-vida de eliminação plasmática é de 1,5 a 3 horas.
Após a degradação metabólica a fitomenadiona une-se ao ácido glicurônico, sendo depois excretada pela urina e pela bile. Menos de 10% da droga inalterada são excretados pela urina. O único metabólito ativo da fitomenadiona, é a fitomenadiona-2,3-epóxido que se transforma em fitomenadiona.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Reações severas, incluindo mortes, ocorreram durante e imediatamente após a administração parenteral de fitomenadiona. Normalmente essas reações severas assemelham-se à hipersensibilidade e anafilaxia (alergia), incluindo choque e parada cardíaca e/ou respiratória. Alguns pacientes apresentaram essas reações severas quando receberam a fitomenadiona pela primeira vez. A maioria desses eventos ocorreram após administração endovenosa, mesmo quando tomada a devida precaução de diluir a fitomenadiona e evitar a infusão rápida. Portanto, a via endovenosa deve ser restrita a situações onde outra via não é possível e o alto risco envolvido é justificável.
O álcool benzílico como conservante do cloreto de sódio tem sido associado com intoxicação em recém-nascidos. Não existe evidência sugerindo que a pequena quantidade de álcool benzílico presente no Hyvit K seja associada à toxicidade, quando usado como recomendado.
Após a administração da fitomenadiona, não se deve esperar efeito coagulante imediato. A melhora do tempo de protrombina ocorre, no mínimo, entre 1 e 2 horas. Caso o sangramento seja grave, pode ser também necessário à terapia com sangue total ou seus componentes.
A fitomenadiona não neutraliza a ação anticoagulante da heparina.

9681
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Mesmo quando a vitamina K1 for utilizada para corrigir o excesso de hipoprotrombinemia induzida por anticoagulante (medicamento que previne a formação de coágulos), a terapia com anticoagulante ainda é indicada. O paciente enfrentará novamente o risco de coágulos como anteriormente ao início da terapia com anticoagulantes. A fitomenadiona não é um agente de coagulação, mas uma terapia extremamente cuidadosa com vitamina K1 pode restabelecer condições que originalmente permitam o fenômeno trombolítico (formação de coágulos). Deve ser mantida a menor dosagem possível e o tempo de protrombina deve ser verificado regularmente como indicação das condições clínicas.

Gravidez – categoria C
Estudos em reprodução animal não foram realizados com a fitomenadiona. Não é conhecido se a fitomenadiona pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. A fitomenadiona deve ser administrada em mulheres grávidas somente se realmente necessário.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação
Não se sabe se a fitomenadiona é excretada no leite materno. Por muitas substâncias serem excretadas no leite materno, deve-se tomar cuidado quando a fitomenadiona é administrada em mulheres na amamentação.

Pediatria
Hemólise (destruição de células (hemácias) do sangue), hiperbilirrubinemia (aumento da quantidade de bilirrubina (pigmento) no sangue) e icterícia (pele amarelada) em recém-nascidos, principalmente crianças prematuras, podem estar relacionadas à dose de fitomenadiona. Portanto, a dose recomendada não deve ser excedida (ver itens "9. Reações adversas" e "8. Posologia e modo de usar").
Pacientes idosos
Pacientes com idade avançada tendem a ser mais sensíveis a ação do Hyvit K, a dosagem nesses pacientes deve ser a menor possível.

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade
Não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com a fitomenadiona.

Atenção diabéticos: contém açúcar.
"Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes."

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso de Hyvit K (fitomenadiona) pode resultar em resistência temporária a anticoagulantes depressores de protrombina, especialmente quando altas doses de fitomenadiona são administradas. Caso doses relativamente altas sejam empregadas, pode ser necessário reinstituir a terapia anticoagulante utilizando algumas doses altas de anticoagulante depressor de protrombina ou utilizar uma terapia que tenha a mesma ação com diferente princípio de funcionamento como a heparina sódica.

Fls 9682
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interferência em exames laboratoriais
Podem ocorrer alterações no tempo de protrombina, que deve ser monitorado regularmente.

Ingestão concomitante com outras substâncias
Não há restrições especificas quanto à ingestão concomitante com alimentos e bebidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); protegida da luz. Manter o produto em sua embalagem original até o momento de uso, pois a vitamina K1 é rapidamente degradada pela luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.
Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto diluído
O Hyvit K (fitomenadiona) demonstrou ser estável física e quimicamente por, pelo menos, 60 minutos quando armazenado em temperatura ambiente e protegido da luz em qualquer uma das seguintes soluções: cloreto de sódio a 0,9% e dextrose 5%.
A solução após diluição se mantém límpida, amarela e isenta de partículas estranhas visíveis
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspectos físicos e organolépticos: Solução límpida, amarela, isenta de partículas estranhas visíveis.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Sempre que possível Hyvit K (fitomenadiona) deve ser administrado por via subcutânea (debaixo da pele) ou intramuscular (ver item "5. Advertências e precauções"). Quando a administração endovenosa é inevitável, a droga deve ser injetada vagarosamente, não excedendo 1 mg por minuto. Proteger da luz o tempo todo. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva o em papel alumínio. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente em relação ao material particulado e descoloração, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Instrução para diluição
Hyvit K (fitomenadiona) contendo 1mL, pode ser diluída em 200 mL de cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% para injeção. Concentração final da solução diluída = 0,05 mg/mL.

O álcool benzílico como conservante têm sido associado à toxicidade em recém-nascidos. Portanto, todos os diluentes devem ser livres de conservantes (ver item "5.

Fls 9683
Proc. Nº 023/2023
Ass

Advertências e precauções"). Outros diluentes não devem ser utilizados. Quando diluições são indicadas, a administração deve começar imediatamente após a mistura com o diluente, e porções não utilizadas da diluição devem ser descartadas, assim como o conteúdo não utilizado da ampola.

Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido
Uma dose única intramuscular (IM) de Hyvit K (fitomenadiona) de 0,5 a 1 mg, é recomendada logo após o nascimento.

Tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido
A dose de 1 mg de Hyvit K (fitomenadiona) deve ser administrada por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). Doses maiores podem ser necessárias, caso a mãe esteja utilizando anticoagulantes orais. Embora a terapia com sangue total ou seus componentes possam ser indicados se o sangramento for excessivo, essa terapia não corrige a causa do distúrbio e Hyvit K (fitomenadiona) deve ser administrado concomitantemente.

Deficiência de protrombina induzida por anticoagulante em adultos
Para corrigir o tempo de protrombina prolongado excessivamente pela terapia com anticoagulante oral – inicialmente é recomendado 2,5 a 10 mg ou até 25 mg. Em raros casos podem ser exigidos doses de 50 mg. A frequência e as quantidades das doses subsequentes devem ser determinadas pelo tempo de resposta da protrombina ou da condição clínica. Se em 6 a 8 horas após a administração parenteral o tempo de protrombina não diminuir satisfatoriamente, a dose deve ser repetida. Em caso de choque ou perda excessiva de sangue é indicada a terapia com sangue total ou seus componentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações severas de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides (reações alérgicas) e mortes têm sido descritas após administração parenteral. Sensações transitórias de vermelhidão e sensações características de sabor são observadas, assim como raras tonturas, pulso rápido e fraco, suor profuso, hipotensão (diminuição da pressão arterial) respiratória, dispneia (falta de ar) e cianose (coloração azulada da pele e das mucosas). Dor, inchaço e sensibilidade podem ocorrer no local da injeção. Após repetidas injeções, raramente podem surgir placas eritematosas (manchas descamativas avermelhadas na pele), endurecidas e com prurido; raramente esses sintomas progridem para lesões do tipo esclerodérmicas (caracterizada por alterações degenerativas e endurecimento dos tecidos da pele, articulações e órgãos internos) que podem persistir por períodos longos. Em outros casos, essas lesões assemelham-se ao eritema (vermelhidão mórbida da pele) persistente. Hiperbilirrubinemia (acumulação de bilirrubina no organismo) tem sido observada em recém-nascidos após administração de fitomenadiona. Isso ocorre raramente com as doses recomendadas (ver "Pediatria" no item "5. Advertências e precauções").

9684
Fls
Proc. Nº 023/2023

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

10. SUPERDOSE

Ainda não foi descrita superdosagem por fitomenadiona.

Para a via intravenosa a LD50 > 100 mg/kg (correspondente a 50 mL de uma solução que contém 2 mg de fitomenadiona por mL). Em outro estudo foi administrada uma solução contendo 10 mg/mL de vitamina K1 em camundongos e a LD50 encontrada foi de 243 mg/kg.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0387.0075
Farm. Resp.: 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
www.hypofarma.com.br

SAC 0800 704 5144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/09/2019	2131995/19-2	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2019	2131995/19-2	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2019	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	10 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML 10 MG/ ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
03/12/2019	3337781/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	–	–	–	–	Alteração conforme publicação do DOU nº 248 de 28/12/17 devido a inclusão da DCB 11615, referente ao CAS 70142-34-6, do excipiente hidroxiestearato de macrogol 15	VP/VPS	10 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML 10 MG/ ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
12/11/2020	3977457/20-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2020	3977457/20-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2020	Alteração no item 9. Reações adversas	VP/VPS	10 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

Fls 9685
Proc. Nº 023/2023
Ass

									10 MG/ ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
17/03/2021	*será gerado após peticionamento	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	–	–	–	Alteração dos dizeres legais.	VP/VPS	10 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML 10 MG/ ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML

Fls 9686
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANTISA
Laboratório Farmacêutico

Fls 9687
Proc. Nº 023/2023
Ass

FUROSANTISA

Santisa Laboratório Farmacêutico S.A.

Solução Injetável

10mg/mL

(Versão Profissional de Saúde)

Fls 9688
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANTISA

FUROSANTISA
furosemida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável:
- 2 ampolas com 2 mL.
- 5 ampolas com 2 mL.
- 50 ampolas com 2 mL.
- 100 ampolas com 2 mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL de FUROSANTISA solução injetável contém 10 mg de furosemida.
Excipientes: hidróxido de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de:
- edemas devido a doenças cardíacas e doenças hepáticas (ascite);
- edemas devido a doenças renais (na síndrome nefrótica, a terapia da doença causal tem prioridade);
- insuficiência cardíaca aguda, especialmente no edema pulmonar (administração conjunta com outras medidas terapêuticas);
- eliminação urinária reduzida devido à gestose (após restauração do volume de líquidos ao normal);
- edemas cerebrais como medida de suporte;
- edemas devido a queimaduras;
- crises hipertensivas (em adição a outras medidas anti-hipertensivas);
- indução de diurese forçada em envenenamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O uso da furosemida tem indicação desde o período neonatal (Benitz et al, 1995) até a idade adulta (Avery, 1981) nos casos de edema das mais variadas formas, insuficiência cardíaca, indução de diurese e crises hipertensivas.
O estudo de Magrini F et al. (1987) confirma a eficácia de furosemida nos casos de insuficiência cardíaca e aumento da resistência vascular coronariana. O estudo de Paterna S. et al (1999) também mostrou, com muita propriedade, a eficácia e a boa tolerabilidade de furosemida no tratamento de 30 pacientes adultos, com idades entre 65 e 85 anos portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Este efeito também foi demonstrado no estudo de Gottlieb SS et al. (1998).
O benefício e a segurança do uso de furosemida em 46 crianças que foram submetidas a cirurgias cardíacas e usaram de forma contínua o medicamento furosemida foram confirmadas no estudo randomizado de Klinge JM et al. (1997).
O estudo randomizado de Van der Vorst MM et al (2006), envolvendo 44 pacientes portadores de insuficiência cardíaca nos graus III e IV, demonstrou que furosemida via oral também é eficaz, mesmo em quadros graves, como os envolvidos no estudo. Assim como no estudo de Paterna S et al (1999), Eterno FT et al. (1998) confirmaram que o uso de diuréticos como a furosemida melhora a compensação cardíaca, reduz edemas e melhora, em curto prazo, a capacidade física e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

(1) Benitz WE & Tatro DS: The Pediatric Drug Handbook, 3rd. Mosby-Year Book, Inc, St Louis, MO, 1995.
(2) Avery GB: Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 2nd. JB Lippincott Company, Philadelphia, PA, 1981.
(3) Magrini F, et al. Converting-enzyme inhibition and coronary blood flow. Circulation 1987 Jan;75(1 Pt 2):I168-74.
(4) Paterna S, et al. Tolerability and efficacy of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution in refractory congestive heart failure. Adv Ther 1999 Sep-Oct;16(5):219-28.
(5) Klinge JM, et al. Intermittent administration of furosemide versus continuous infusion in the postoperative management of children following open heart surgery. Intensive Care Med 1997 Jun;23(6):693-7.
(6) Van der Vorst MM, et al. Evaluation of furosemide regimens in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care 2006;10(6):R168.
(7) Gottlieb SS, et al. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. Am J Med 1998 Jun;104(6):533-8.
(8) Eterno FT, et al. Diuréticos melhoram a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Arq Bras Cardiol 1998;70(5):315-20.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação
A furosemida é um diurético de alça que produz um efeito diurético potente com início de ação rápido e de curta duração. A furosemida bloqueia o sistema cotransportador de $Na^+K^+2Cl^-$ localizado na membrana celular luminal do ramo ascendente da alça de Henle; portanto, a eficácia da ação salurética da furosemida depende do fármaco alcançar o lúmen tubular via um mecanismo de transporte aniônico. A ação diurética resulta da inibição da reabsorção de cloreto de sódio neste segmento da alça de Henle. Como resultado, a excreção fracionada de sódio pode alcançar 35% da filtração glomerular de sódio. Os efeitos secundários do aumento da excreção de sódio são excreção urinária aumentada (devido ao gradiente osmótico) e aumento da secreção tubular distal de potássio. A excreção de íons cálcio e magnésio também é aumentada.

A furosemida interrompe o mecanismo de retorno (feedback) do túbulo glomerular da mácula densa, com o resultado de não atenuação da atividade salurética. A furosemida causa estimulação dose-dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Na insuficiência cardíaca, a furosemida produz uma redução aguda da pré-carga cardíaca (pela dilatação da capacidade venosa). Este efeito vascular precoce parece ser mediado por prostaglandina e pressupõe uma função renal adequada com ativação do sistema renina-angiotensina e síntese de prostaglandina

Fls 9689
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANTISA

intacta. Além disso, devido ao seu efeito natriurético, a furosemida reduz a reatividade vascular das catecolaminas, que é elevada em pacientes hipertensos.

A eficácia anti-hipertensiva da furosemida é atribuída ao aumento da excreção de sódio, redução do volume sanguíneo e redução da resposta do músculo liso vascular ao estímulo vasoconstritor.

Propriedades farmacodinâmicas
O efeito diurético da furosemida ocorre dentro de 15 minutos após a administração da dose intravenosa e dentro de 1 hora após a administração da dose oral.

O aumento dose-dependente da diurese e natriurese foi demonstrado em indivíduos sadios recebendo doses de furosemida de 10 mg até 100 mg. A duração da ação é de aproximadamente 3 horas após uma dose intravenosa de 20 mg e de 3 a 6 horas após uma dose oral de 40 mg em indivíduos sadios.

Em pacientes, a relação entre as concentrações intratubulares de furosemida livre (estimadas utilizando-se a taxa de excreção urinária de furosemida) e seu efeito natriurético é apresentada na forma de uma curva sigmoide com uma taxa mínima efetiva de excreção de furosemida de aproximadamente 10 µg por minuto. Portanto, uma infusão contínua de furosemida é mais efetiva do que repetidas administrações em bolus. Além disso, não ocorre aumento significativo do efeito acima de certa dose administrada em bolus. O efeito da furosemida é reduzido, caso ocorra diminuição da secreção tubular ou da ligação da albumina intratubular ao fármaco.

Propriedades farmacocinéticas
A influência da administração concomitante de alimentos na absorção da furosemida depende da forma farmacêutica.
O volume de distribuição de furosemida é de 0,1 a 0,2 litros por kg de peso corpóreo. O volume de distribuição pode ser maior dependendo da doença de base.
A furosemida liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (mais de 98%), principalmente à albumina.
A furosemida é eliminada principalmente na forma de fármaco inalterado, primariamente pela secreção no túbulo proximal. Após administração intravenosa, 60 a 70% da dose de furosemida é excretada desta forma. O metabólito glicuronídeo da furosemida equivale a 10 a 20% das substâncias recuperadas na urina. O restante da dose é excretado nas fezes, provavelmente após a secreção biliar.
A meia-vida terminal da furosemida após a administração intravenosa é de aproximadamente 1 a 1,5 horas.
A furosemida é excretada no leite materno. A furosemida atravessa a barreira placentária e é transferida ao feto lentamente. Por esta razão, observa-se no feto e no recém-nascido as mesmas concentrações de furosemida que na mãe.

Populações especiais
Insuficiência renal
A biodisponibilidade da furosemida não é alterada em pacientes com insuficiência renal terminal. Em insuficiência renal, a eliminação de furosemida é diminuída e a meia-vida prolongada; a meia-vida terminal pode ser de até 24 horas em pacientes com insuficiência renal severa.
Na síndrome nefrótica, a redução na concentração das proteínas plasmáticas leva a concentrações mais altas de furosemida livre. Por outro lado, a eficácia de furosemida é reduzida nestes pacientes devido à ligação intratubular da albumina e diminuição da secreção tubular.
A furosemida é pouco dialisável em pacientes sob hemodiálise, diálise peritoneal e CAPD (Diálise Peritonial Ambulatorial Contínua).

Insuficiência Hepática
Em insuficiência hepática, a meia-vida de furosemida é aumentada em 30% a 90%, principalmente devido ao maior volume de distribuição. Além disso, neste grupo de pacientes existe uma ampla variação em todos os parâmetros farmacocinéticos.

Idosos, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão severa
Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão severa ou em pacientes idosos, a eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função renal.

Pacientes pediátricos
Em crianças prematuras ou nascidas à termo, dependendo da maturidade dos rins, a eliminação de furosemida pode estar diminuída. O metabolismo do fármaco também é reduzido caso a capacidade de glucuronização da criança esteja prejudicada. A meia-vida terminal é menor do que 12 horas em crianças com mais de 33 semanas de idade pós-concepção. Em crianças com 2 meses ou mais, o "clearance" terminal é o mesmo dos adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
FUROSANTISA não deve ser usada em pacientes com:
- insuficiência renal com anúria;
- pré-coma e coma associado à encefalopatia hepática;
- hipopotassemia severa (ver item REAÇÕES ADVERSAS);
- hiponatremia severa;
- hipovolemia (com ou sem hipotensão) ou desidratação;
- hipersensibilidade à furosemida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.
Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O fluxo urinário deve ser assegurado. Em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário (por exemplo: em pacientes com alterações de esvaziamento da bexiga, hiperplasia prostática ou estreitamento da uretra), a produção aumentada de urina pode provocar ou agravar a doença. Deste modo, estes pacientes necessitam de monitorização cuidadosa, especialmente durante a fase inicial do tratamento.

O tratamento com FUROSANTISA necessita de supervisão médica regular. O monitoramento cuidadoso é particularmente necessário em pacientes com:
- hipotensão;
- indesejável diminuição pronunciada na pressão arterial constituir-se-ia em um risco especial (ex.: estenoses significantes de artérias coronárias ou de vasos cerebrais);
- diabetes mellitus latente ou manifesta;
- gota ou hiperuricemia assintomática (controle regular do ácido úrico);
- síndrome hepatorenal, isto é, comprometimento da função renal associado com doença hepática severa;

Fls 9690
Proc. Nº 023/2023
Ass

- hipoproteinemia, ex.: associada à síndrome nefrótica (o efeito da furosemida pode ser atenuado e sua ototoxicidade potencializada). É recomendada a titulação cuidadosa das doses da furosemida.
Durante tratamento com furosemida é geralmente recomendada a monitorização regular dos níveis de sódio, potássio e creatinina séricos; é necessária monitorização particularmente cuidadosa em casos de pacientes com alto risco de desenvolvimento de alterações eletrolíticas ou em caso de perda adicional significativa de fluidos (por exemplo, devido a vômitos, diarreia ou suor intenso). Hipovolemia ou desidratação, bem como qualquer alteração eletrolítica ou ácido – base significativas devem ser corrigidas. Isto pode requerer a descontinuação temporária da furosemida.

Existe a possibilidade de agravar ou iniciar manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

Gravidez e lactação
A furosemida atravessa a barreira placentária. Portanto, não deve ser administrada durante a gravidez a menos que estritamente indicada e por curtos períodos de tempo. O tratamento durante a gravidez requer monitorização do crescimento fetal.
A furosemida passa para o leite e pode inibir a lactação. As mulheres não devem amamentar se estiverem sendo tratadas com furosemida.

Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos
A eliminação de furosemida é diminuída devido à redução na função renal.
A ação diurética da furosemida pode levar ou contribuir para hipovolemia e desidratação, especialmente em pacientes idosos. A depleção grave de fluidos pode levar a hemoconcentração com tendência ao desenvolvimento de tromboses.

Crianças
O monitoramento cuidadoso é necessário em crianças prematuras devido ao possível desenvolvimento de nefrolitíase e nefrocalcinose; a função renal deverá ser monitorizada e deverá ser realizada uma ultrassonografia renal.
Caso a furosemida seja administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida, pode aumentar o risco de persistência de ducto de Botallo.

Alterações na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Alguns efeitos adversos (como queda acentuada indesejável da pressão sanguínea) podem prejudicar a capacidade do paciente em se concentrar e reagir e, portanto, constitui um risco em situações em que suas habilidades são especialmente importantes, como dirigir ou operar máquinas.

Sensibilidade cruzada
Pacientes hipersensíveis a antibióticos do tipo sulfonamidas ou sulfonilureias podem apresentar sensibilidade cruzada com o medicamento.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-Medicamento

Associações desaconselhadas
Hidrato de cloral: sensação de calor, perspiração, agitação, náusea, aumento da pressão arterial e taquicardia podem ocorrer em casos isolados após a administração intravenosa da furosemida dentro de 24 horas da ingestão de hidrato de cloral. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de furosemida e hidrato de cloral.
Antibióticos aminoglicosídicos e outros medicamentos que podem causar ototoxicidade: a furosemida pode potencializar a ototoxicidade de antibióticos aminoglicosídicos e de outros fármacos ototóxicos, visto que os efeitos resultantes sobre a audição podem ser irreversíveis. Esta combinação de fármacos deve ser restrita à indicação médica.

Precauções de uso
Cisplatina: existe risco de ototoxicidade quando da administração concomitante de cisplatina e furosemida. Além disto, a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser aumentada caso a furosemida não seja administrada em baixas doses (por exemplo, 40 mg em pacientes com função renal normal) e com balanço de fluidos positivo quando utilizada para obter-se diurese forçada durante o tratamento com cisplatina.

Sais de lítio: a furosemida diminui a excreção de sais de lítio e pode causar aumento dos níveis séricos de lítio, resultando em aumento do risco de toxicidade do lítio, incluindo aumento do risco de efeitos cardiotóxicos e neurotóxicos do lítio. Desta forma, recomenda-se que os níveis séricos de lítio sejam cuidadosamente monitorizados em pacientes que recebem esta combinação.

Medicamentos inibidores da ECA: pacientes que estão recebendo diuréticos podem sofrer hipotensão severa e deterioração da função renal, incluindo casos de insuficiência renal, especialmente quando um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II é administrado pela primeira vez ou tem sua dose aumentada pela primeira vez. Deve-se considerar a interrupção da administração da furosemida temporariamente ou ao menos reduzir a dose de furosemida por 3 dias antes de iniciar o tratamento com ou antes de aumentar a dose de um inibidor da ECA ou antagonista do receptor de angiotensina II.

Risperidona: em estudos placebo controlados com risperidona em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida mais risperidona (7,3%: idade média de 89 anos, entre 75 – 97 anos) quando comparados com pacientes tratados somente com risperidona (3,1%: idade média de 84 anos, entre 70 – 96 anos) ou somente furosemida (4,1%, idade média de 80 anos, entre 67-90 anos). O uso concomitante de risperidona com outros diuréticos (principalmente diuréticos tiazídicos usados em baixa dose) não foi associado com achados semelhantes.
Não foi identificado um mecanismo patofisiológico para explicar este achado, e não foi observado um padrão consistente para a causa das mortes. Todavia, cautela deve ser adotada e os riscos e benefícios desta combinação ou com tratamento concomitante com outros diuréticos potentes devem ser considerados antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes usando outros diuréticos, assim como em tratamento concomitante com risperidona. Independentemente do tratamento, a desidratação foi um fator de risco geral de mortalidade e, portanto, deve ser evitada em pacientes idosos com demência.

Fls 9691
Proc. Nº 023/2023
Ass

Levotiroxina: altas doses de furosemida podem inibir a ligação de hormônios tiroidianos às proteínas carreadoras/ transportadoras e, assim, levar a um aumento transitório inicial de hormônio tiroidiano livre, seguido de uma redução geral nos níveis de hormônio tiroidiano total. Os níveis de hormônio tiroidiano devem ser monitorados.

Associações a considerar
Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): agentes anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo ácido acetilsalicílico) podem atenuar a ação da furosemida e sua administração concomitante pode causar insuficiência renal aguda no caso de hipovolemia ou desidratação pré-existente. Em pacientes com hipovolemia ou desidratação, a administração de AINEs pode causar uma diminuição aguda da função renal. A toxicidade do salicilato pode ser aumentada pela furosemida.

Fenitoína: pode ocorrer diminuição do efeito da furosemida após administração concomitante de fenitoína.

Fármacos nefrotóxicos: a furosemida pode potencializar os efeitos nocivos de fármacos nefrotóxicos nos rins.
Corticosteroides, carbenoxolona, alcaçuz e laxantes: o uso concomitante de furosemida com corticosteroides, carbenoxolona, alcaçuz em grandes quantidades e o uso prolongado de laxantes, pode aumentar o risco de desenvolvimento de hipopotassemia.

Outros medicamentos, por exemplo, preparações de digitálicos e medicamentos que induzem a síndrome de prolongamento do intervalo QT: algumas alterações eletrolíticas (por exemplo, hipopotassemia, hipomagnesemia) podem aumentar a toxicidade destes fármacos.

Se agentes anti-hipertensivos, diuréticos ou outros fármacos que potencialmente diminuem a pressão sanguínea são administrados concomitantemente com a furosemida, uma queda mais pronunciada da pressão sanguínea pode ser esperada.

Probenecida, metotrexato e outros fármacos que, assim como a furosemida, são secretados significativamente por via tubular renal, podem reduzir o efeito da furosemida. Por outro lado, a furosemida pode diminuir a eliminação renal desses fármacos. Em caso de tratamento com altas doses (em particular, de ambos furosemida e outros fármacos), pode haver aumento dos níveis séricos e dos riscos de efeitos adversos devido à furosemida ou à medicação concomitante.

Antidiabéticos e medicamentos hipertensores simpatomiméticos (ex.: epinefrina, norepinefrina): os efeitos destes fármacos podem ser reduzidos quando administrados com furosemida.

Teofilina ou relaxantes musculares do tipo curare: os efeitos destes fármacos podem aumentar quando administrados com furosemida.

Cefalosporinas: insuficiência renal pode se desenvolver em pacientes recebendo simultaneamente tratamento com furosemida e altas doses de certas cefalosporinas.

Ciclosporina A: o uso concomitante de ciclosporina A e furosemida está associado com aumento do risco de artrite gotosa subsequente à hiperuricemia induzida por furosemida e à insuficiência da ciclosporina na excreção renal de urato.

Radiocontraste: pacientes de alto risco para nefropatia por radiocontraste tratados com furosemida demonstraram maior incidência de deteriorização na função renal após receberem radiocontraste quando comparados a pacientes de alto risco que receberam somente hidratação intravenosa antes de receberem radiocontraste.

Medicamento – Alimento
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e FUROSANTISA solução injetável.

Medicamento – Exames laboratoriais
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de furosemida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
FUROSANTISA solução injetável deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Prazo de validade: 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.

Estabilidade de FUROSANTISA solução injetável após diluição
FUROSANTISA solução injetável mantém-se estável por aproximadamente 24 horas, após diluição com solução de cloreto de sódio a 0,9 % ou Solução de Ringer, quando armazenada sob refrigeração ou em temperatura ambiente, protegida da luz.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A dose deve ser a menor possível para atingir o efeito desejado.
A administração intravenosa de FUROSANTISA é indicada em todos os casos onde a administração oral (furosemida comprimidos) não é possível ou é ineficaz (por exemplo: absorção intestinal prejudicada) ou em casos onde um rápido efeito é necessário.
A administração intravenosa de FUROSANTISA solução injetável deve ser realizada lentamente, não excedendo a velocidade de infusão de 4mg/min. Em pacientes com insuficiência renal severa (creatinina sérica > 5 mg/dL), recomenda-se não exceder a velocidade de infusão de 2,5mg/min.

A administração intramuscular deve ser restrita a casos excepcionais nos quais a administração oral (furosemida comprimidos) ou intravenosa

(FUROSANTISA solução injetável) não são possíveis. A administração intramuscular não é adequada ao tratamento de condições agudas como edema pulmonar.

A substituição da administração parenteral (FUROSANTISA solução injetável) para oral (furosemida comprimidos) deve ser realizada assim que possível.

A solução injetável de FUROSANTISA tem pH aproximado a 9 sem capacidade de tamponamento. Por esta razão, o ingrediente ativo pode precipitar em valores de pH inferiores a 7. Portanto, no caso de diluição de FUROSANTISA solução injetável, deve-se ter cautela para que o pH da solução esteja dentro de uma variação de levemente alcalino para neutro. Solução salina normal é adequada como diluente.

FUROSANTISA solução injetável não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma seringa de injeção ou durante infusão.

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se o seguinte esquema:

Adultos e adolescentes acima de 15 anos:
A dose inicial para adultos e adolescentes de 15 anos em diante é de 20 a 40 mg (1 a 2 ampolas) de furosemida por via intravenosa ou via intramuscular.
Se após uma dose única de 20 a 40 mg de furosemida (1 a 2 ampolas) o efeito diurético não for satisfatório, a dose pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de 2 horas, de 20 mg (1 ampola) a cada vez, até que seja obtida diurese satisfatória. A dose individual assim estabelecida deve depois ser administrada uma ou duas vezes por dia.

A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico, dependendo da natureza e gravidade da doença.

Lactentes e crianças abaixo de 15 anos:
É indicada a administração parenteral (se necessário, infusão gota a gota) somente em condições de risco de vida.
Para injeção intravenosa ou intramuscular, o esquema de posologia é de 1 mg de furosemida por kg de peso corporal até um máximo diário de 20 mg (1 ampola).
A terapia deve ser mudada para administração oral (furosemida comprimidos) tão logo seja possível.

Populações especiais
Edema pulmonar agudo: Administrar uma dose inicial de 40 mg de furosemida (2 ampolas) por via intravenosa. Se a condição do paciente requerer, injetar uma dose adicional de 20 a 40 mg de furosemida (1 a 2 ampolas) após 20 minutos. A posologia indicada para o tratamento é de 100 mg a 300 mg ao dia, por um período máximo de 48 horas.
Diurese forçada: Administrar 20 a 40 mg de furosemida (1 a 2 ampolas) em adição à infusão de solução de eletrólitos. O tratamento posterior depende da eliminação de urina e deve incluir a substituição de perdas de líquido e de eletrólitos. No envenenamento com substâncias ácidas ou básicas, a taxa de eliminação pode ser aumentada ainda mais pela alcalinização ou acidificação da urina, respectivamente. A posologia indicada para o tratamento é de 100 mg a 300 mg ao dia, por um período máximo de 48 horas.

Não há estudos dos efeitos de FUROSANTISA solução injetável administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa ou intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A seguinte taxa de frequência 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)
Desconhecido: não pode ser estimada por dados disponíveis.

Distúrbios metabólico e nutricional (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
Muito Comum: distúrbios eletrolíticos (incluindo sintomáticos), desidratação e hipovolemia, especialmente em pacientes idosos, aumento nos níveis séricos de creatinina e triglicérides.
Comum: hiponatremia, hipocloremia, hipopotassemia, aumento nos níveis séricos de colesterol e ácido úrico, crises de gota e aumento no volume urinário.
Incomum: tolerância à glicose diminuída; o diabetes mellitus latente pode se manifestar (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Desconhecido: hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento nos níveis séricos de ureia e alcalose metabólica, Síndrome de Bartter no contexto de uso inadequado e/ou a longo prazo da furosemida.

Distúrbios vasculares
Muito comum (para infusão intravenosa): hipotensão incluindo hipotensão ortostática (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Raro: vasculite.
Desconhecido: trombose

Distúrbios renal e urinário
Comum: aumento no volume urinário
Raro: nefrite tubulointersticial
Desconhecido: aumento nos níveis de sódio e cloreto na urina; retenção urinária (em pacientes com obstrução parcial do fluxo urinário); nefrocalcinose/nefrolitíase em crianças prematuras (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), falência renal (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Distúrbios gastrintestinais
Incomum: náuseas.
Raro: vômitos, diarreia.
Muito raro: pancreatite aguda.

Distúrbios hepatobiliares
Muito raro: colestase, aumento nas transaminases.

9693
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANTISA

Distúrbios auditivos e labirinto
Incomum: alterações na audição, embora geralmente de caráter transitório, particularmente em pacientes com insuficiência renal, hipoproteinemia (por exemplo: síndrome nefrótica) e/ou quando furosemida intravenosa for administrada rapidamente. Casos de surdez, algumas vezes irreversível, foram reportados após administração oral ou IV de furosemida.
Muito raro: tinido.

Distúrbios no tecido subcutâneo e pele
Incomum: prurido, urticária, rash, dermatites bolhosas, eritema multiforme, penfigoide, dermatite esfoliativa, púrpura, reação de fotossensibilidade.
Desconhecido: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, PEGA (Pustulose Exantemática Generalizada Aguda) e DRESS (rash ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos), reações liquenoides.

Distúrbios do sistema imune
Raro: reações anafiláticas ou anafilactoides severas (por exemplo, com choque).
Desconhecido: agravamento ou início de manifestação de lúpus eritematoso sistêmico.

Distúrbios do sistema nervoso
Raro: parestesia.
Comum: encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepatocelular (ver item CONTRAINDICAÇÕES).
Desconhecido: vertigem, desmaio ou perda de consciência, cefaleia.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo
Comum: hemoconcentração
Incomum: trombocitopenia.
Raro: leucopenia, eosinofilia.
Muito raro: agranulocitose, anemia aplástica ou anemia hemolítica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Desconhecido: casos de rabdomiólise foram relatados, muitas vezes na situação de hipopotassemia severa (ver item CONTRAINDICAÇÕES).

Distúrbios congênito e genético/familiar
Desconhecido: risco aumentado de persistência do ducto arterioso quando furosemida for administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida.

Distúrbios gerais e condições no local da administração
Raro: febre.
Desconhecido: Dor local após injeção intramuscular.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas
O quadro clínico da superdose aguda e crônica com furosemida depende fundamentalmente da extensão e consequências da perda de eletrólitos e fluidos como, por exemplo, hipovolemia, desidratação, hemoconcentração, arritmias cardíacas (incluindo bloqueio A-V e fibrilação ventricular). Os sintomas destas alterações incluem hipotensão severa (progredindo para choque), insuficiência renal aguda, trombose, estado de delírio, paralisia flácida, apatia e confusão.

Tratamento
Não se conhece antídoto específico para a furosemida.
Alterações clinicamente relevantes do balanço eletrolítico e de fluidos devem ser corrigidas conjuntamente com a prevenção e tratamento de complicações sérias resultantes de distúrbios e de outros efeitos no organismo, podendo necessitar de monitorização médica intensiva geral e específica e medidas terapêuticas.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0186.0018.0032
MS 1.0186.0018.0040
MS 1.0186.0018.0059
MS 1.0186.0018.0016
Resp. Técnico: Marry C. C. Sant'Anna
CRF-SP nº 57.095

Registrado e Fabricado por:
Santisa Laboratório Farmacêutico S.A.
Rua Monsenhor Claro, 6-90
CEP 17015-130 – Bauru – SP
Telefone (14) 2108-4900
CNPJ 04.099.395/0001-82
Indústria Brasileira

Fls 9694
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANTISA

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 080 0121
sac@santisa.com.br
www.santisa.com.br

VE022021

SANTISA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 14/01/2021.

SANTISA
Laboratório Farmacêutico

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Data 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**
07/07/2014	0534768148	10457 – Medicamento Similar – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	07/07/2014	0534768148	10457 – Medicamento Similar – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	07/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução Injetável 10mg/mL
03/12/2015	1055109153	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	03/12/2015	1055109153	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	03/12/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL
17/03/2016	1370267160	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/03/2016	1370267160	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/03/2016	8.Quais os males que este medicamento pode causar?/ 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL
12/07/2016	2065689161	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	12/07/2016	2065689161	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	12/07/2016	8.Quais os males que este medicamento pode causar? 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL
16/05/2017	0904083178	10756 – Similar – Notificação de alteração de texto de bula para adequação intercambialidade	16/05/2017	0904083178	10756 – Similar – Notificação de alteração de texto de bula para adequação intercambialidade	16/05/2017	Inclusão da frase "Medicamento Similar equivalente ao medicamento de Referência".	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL

Fls 9695
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANTISA
Laboratório Farmacêutico

07/11/2017	2183257179	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	07/11/2017	2183257179	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	07/11/2017	2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 10.Superdose	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL
12/04/2019	0331827193	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	12/04/2019	0331827193	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	12/04/2019	Alteração dos Dizeres Legais (Responsável Técnico) - Substituição das Informações Relativas ao NOTIVISA para VIGIMED de acordo com a orientação disponibilizada no site da ANVISA no dia 01/02/2019	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL
19/02/2021	0672356210	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	19/02/2021	0672356210	10450 – Medicamento Similar – Notificação de alteração de Texto de Bula RDC 60/12	19/02/2021	**VPS** 9. Reações Adversas (Adequação à RDC 406/2020)	VPS	Solução Injetável 10mg/mL
01/07/2021	Gerado no momento do peticionamento	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	01/07/2021	Gerado no momento do peticionamento	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	01/07/2021	Dizeres Legais **(Alteração do telefone do SAC).**	VP/VPS	Solução Injetável 10mg/mL

Fls 9696
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 9697
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gentamicin
(sulfato de gentamicina)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

20 mg x 1 mL

40 mg x 1 mL

80 mg x 2 mL

FRESENIUS KABI

Fls 9698
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gentamicin

sulfato de gentamicina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: Gentamicin
Nome genérico: sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES
Solução injetável

Gentamicin 20 mg/mL: caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL.
Gentamicin 40 mg/mL: caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL.
Gentamicin 80 mg/2 mL: caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, SUBCONJUNTIVAL, SUBCAPSULAR (cápsula de Tenon), NEBULIZAÇÃO OU INSTILAÇÃO INTRATRAQUEAL DIRETA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO: Gentamicina 80 mg/2 mL

USO PEDIÁTRICO: Gentamicin 20 mg/mL e Gentamicin 40 mg/mL

COMPOSIÇÃO
Gentamicin 20 mg/mL
Cada ampola com 1 mL contém 20 mg de sulfato de gentamicina.
Cada mL da solução contém 20 mg de gentamicina, sob a forma de sulfato.
Gentamicin 40 mg/mL
Cada ampola com 1 mL contém 40 mg de sulfato de gentamicina.
Cada mL da solução contém 40 mg de gentamicina, sob a forma de sulfato.
Gentamicin 80 mg/2 mL
Cada ampola com 2 mL contém 80 mg de sulfato de gentamicina.
Cada mL da solução contém 40 mg de gentamicina, sob a forma de sulfato.

Excipientes: ácido láctico, hidróxido de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Gentamicin (sulfato de gentamicina) é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes micro-organismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.* (indol-positivo e indol-negativo), *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulase-negativo) e *Neisseria gonorrhoeae*.

Os estudos clínicos demonstraram a eficácia de sulfato de gentamicina em:
- septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal);
- infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo meningite);
- infecção nos rins e trato geniturinário (incluindo infecções pélvicas);
- infecções respiratórias;
- infecções gastrintestinais;
- infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas);
- infecções intra-abdominais (incluindo peritonite);
- infecções oculares.

Fls 9699
Proc. Nº 023/2023

Em infecção por Gram-negativo presumida ou comprovada, sulfato de gentamicina pode ser considerada no tratamento inicial. Se houver suspeita de infecções por Gram-negativos, a decisão de continuar o tratamento com sulfato de gentamicina deve ser baseada nos resultados do teste de sensibilidade, na resposta clínica do paciente e, também, na tolerância ao medicamento.
Em infecções graves, quando os micro-organismos são desconhecidos, deve-se administrar sulfato de gentamicina como terapia inicial em associação com penicilina ou cefalosporina antes de obter o resultado do teste de sensibilidade. Se houver suspeita da presença de micro-organismos anaeróbicos, deve-se associar à sulfato de gentamicina um tratamento antimicrobiano adequado ou continuar o tratamento com outro antibiótico apropriado.
Devem-se realizar testes bacteriológicos para identificar o micro-organismo causador e para determinar a sensibilidade à gentamicina.
A decisão de continuar o tratamento com sulfato de gentamicina deve ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, resposta clínica do paciente e também na tolerância ao medicamento. Se os testes de suscetibilidade indicarem que o micro-organismo causador é resistente à gentamicina e a resposta do paciente não for favorável, outro antibiótico apropriado deve ser indicado.
Sulfato de gentamicina tem sido utilizada eficazmente no tratamento de infecções muito graves causadas por *P. aeruginosa*, em associação com carbenicilina ou ticarcilina. Também, tem-se mostrado eficaz quando usada em associação com um antibiótico do tipo penicilina, no tratamento da endocardite causada por *Streptococcus* do grupo D. No recém-nascido com sepse presumida ou pneumonia estafilocócica, tem-se indicado o uso concomitante de sulfato de gentamicina com um antibiótico do tipo penicilina.
Sulfato de gentamicina tem-se mostrado eficaz no tratamento de infecção grave por *Staphylococcus*. Consequentemente, sulfato de gentamicina deve ser considerada quando penicilinas ou outros antibióticos com potencial menos tóxico forem contraindicadas e os testes de susceptibilidade bacteriana e a avaliação clínica indicarem seu uso. Pode ser também considerado nas infecções conjuntas causadas por cepas susceptíveis de *Staphylococcus* e aeróbios Gram-negativos.
No período pré-operatório, pode-se iniciar a administração de sulfato de gentamicina antes da cirurgia e continuar o uso no pós-operatório para o tratamento de infecções presumidas ou confirmadas devido a micro-organismos sensíveis. Estes usos devem ser considerados particularmente na presença do fator de aumento de risco de infecção pós-operatória tais como cirurgia em órgãos infectados (colecistite, prostatite, trato genitourinário); na presença de líquidos corporais contaminados ou infectados ou corpos estranhos (colangite, colelitíase, infecção urinária, urolitíase, ferida penetrante); ruptura ou perfuração da cavidade dos órgãos; e provável contaminação bacteriana durante a cirurgia. Gentamicin (sulfato de gentamicina) deve ser administrado concomitantemente com outro(s) antibiótico(s) apropriados contra o patógeno provável.
A administração subconjuntival de gentamicina é recomendada para o tratamento da endoftalmite causada por cepas bacterianas sensíveis. É também utilizada como profilática em pacientes que irão submeter-se à cirurgia intraocular, principalmente se as culturas identificarem Gram-negativos.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode, igualmente, ser administrado por injeção intratraqueal direta ou por nebulização, como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções pulmonares graves.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) pela via intratecal é indicado como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções do sistema nervoso central, tais como meningite e ventriculite causada por micro-organismos Gram-negativos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico de sulfato de gentamicina, mostram que esse aminoglicosídeo de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos, quando administrado por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival, subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da gentamicina no tratamento de septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal), infecções graves do sistema nervoso (incluindo meningite), infecção nos rins e trato geniturinário (incluindo infecções pélvicas), infecções respiratórias, infecções gastrintestinais, infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas), infecções intra-abdominais (incluindo peritonite) e infecções oculares.

Referências bibliográficas:

1. Barn, D., A., Klastersky, J.: Concentration of gentamicin in bronchial secretions of children with cystic fibrosis or tracheostomy. In J. Clin, Pharmacol Biopharm 12:336-341, 1975.
2. Boxerbaum, B. et al: Use of gentamicin in children with cystic fibrosis. J. Infect. Dis. 124, 293-295, Dec. 1971. (Supplement).
3. Burns, M.W.: Gentamicin in respiratory tract infections. 52-55, 1973.
4. Chang, M.J., et al.: Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis. Pediatrics 56: 695-699, November, 1975.
5. Corbeel, L. et al.: Treatment of purulent meningitis in infants. Lancet 1:663, March 24, 1979.
6. Dachy, A. et al: La gentamicine en pediatrie. Proc. 12th Swiss Gentamicin Symp. Interlaken 80-82, 1972.
7. Dachy, A. et al: Les indications de la gentamicine en pediatrie hospialiere. In Table Ronde Gentamicine Ars Medici 76-90, 1972.
8. Danish, M. A. et al: Aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Abstract submitted to the American Pediatric Society, Jan. 1977.

Fls 9700
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI Ass

9. Dichiro, G.: Cisternography: from early tribulations to a useful diagnostic procedure. J. Hopkins Med. J. 133:1-15, 1973;
10. Eeckels, R. et al.: Intraventricular and/or intralumbar treatment of purulent meningitis in infants. Acta Paediatr. Belg. 33:243-251, 1980.
11. Fasano, V.A.: "Gentamicin in the treatment of infections complicating neurosurgery and neurotraumatology," Gentamicin: First International Symposium, Paris, January 1967, Essex Chemie AG, Lucerne, 1967, pp. 162-168.
12. Goitein, K., et al.: The intrathecal antibiotic route in meningitis. Harefuah 85:1 165-167, 202, August 15, 1973.
13. Hodges, G.R. an Watanabe, I.: Neurotoxicity of Intrathecal Gentamicin in the Rabbbit, Veterans Administration Hospital, Kansas City, Missouri, U.S.A., 1978. D-11818.
14. Kaiser, A.B. and McGee, Z.A.: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. The New Eng. J. of Med. 293: 1215-1220, December, 1975.
15. Klastersky, J. et al: Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy. Chest 65: 650-654, 1974.
16. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin for the prevention of bronchial infections in patients with tracheotomy. Int Z Klin Pharmakol Ther Toxicol 7:279-86, 1973;
17. Klastersky, J, et al: Prevention of infections in tracheototamicin patients with endotracheal gentamicin. Abs. Proc. 12ª Interscience Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City, N.J., September 26-29, 1972.
18. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. Chest 61: 117-120, 1972.
19. Lake, K.B., Van Dyke, J.J., Rumsteld, JA.: Combined topical pulmonary and systemic gentamicin. Chest 68: 62-64, 1975.
20. Liggins, M.R.: Relearning to cope with meningitis. Patient Care 9:138-139, 142-43, 145, 147, 1512, April 15, 1975.
21. Mangi, R., et al: Intrathecal gentamicin in bacterial meningitis. Clin. Res. 22: 707A, December, 1974.
22. McCracken, G.H., et al.: Pharmacologic evaluation of gentamicin in new born infants. J. Infect. Dis. 124:214-223, 1971.
23. McCracken, G.H.: Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. Am. J. Dis. Child. 128:407-19, Sept., 1974.
24. McCracken, G.H., Jr., and Mize, Susan G.: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. J. Ped. 89(1):66-72, July, 1976.
25. Melillo, G., Seccia, A.: Sull'uso topico della gentamicinia in broncopneumologia. Gazz Med Italiana 133: 129-31, 1974.
26. Moellering, R.C., et al.: Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure a meningites. J. Pediatr. 81:534-37, Sept., 1972.
27. Nelson, J. And McCracken, G.H.: The current status of gentamicin for neonate and young infants. J. Infect. Dis. 124:13-14, July 1972.
28. Newman, R.L., et al.: Gentamicin in pediatrics I Report on intrathecal gentamicin. J. Infect. Dis. 124:S254-S256, Dec.,1971 (Suppl.).
29. Odio, W., Van Laer, E., Klastersky, J.: Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. J. Clin. Pharmacol 15:518-524, 1975.
30. Rahal, J.J. Jr., et al.: Combined intrathecal and intra-muscular gentamicin for gram-negative meningitis. New Eng. J. Med. 290:1394-98, June 20, 1974.
31. Rahal, J.J. Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults: Ann. Intern. Med 77:295-302, August, 1972.
32. Ray, C.G.: Sepsis and meningitis in the newborn. Northwest Med. 71:686-88, September, 1972.
33. Regula, H. Et al.: Pharmakokinetische unterschungen uber sputum-, serum und urinkonzentration von gentamycin nach aerosol-inhalation. Int. z. Klin Pharmakol Ther Toxikol 7:95-100, 1973.
34. Rubenfires, M. et al.: Gentamicin therapy of paracolobactrum epidural abscess and meningites. Amer. J. Med. Sci. 257:191-197 (Mar.) 1969.
35. Saad, A.F., et al.: Intracisternal and intrathecal injections of gentamicin in enterobacter meningites. Arch. Intern. Med. 134:738-40, October, 1974.
36. Salmon, J.H.: Ventriculitis complicationg meningitis. Abs. Paper Presented 5th Int. Cong. Neurological Surgery, Tokyo, October 7-13, 1973. Excerpt Medica. N° 293, pp. 211-12.
37. Seligman, S.: The rapid differential diagnossis of meningitis. Med. Clin. North Am. 57:1417-24, November 1973.
38. Sim, Bo Sung., et al.: Clinical use of gentamicin in neuro-surgery. Presented 1st Asian Symp. Gentamicin, New Delhi, December 10, 1973 and Bombay, December 12, 1973, pp. 40-41.
39. Truckenbrodt, H., Legler, F., Stephan, U.: Investigations on the absorption of gentamicin in children after administration as an aerosol. 13th Int. Kongress fuer Paediatrie, Vienna., Proc Klinische Pharmakologie von Gentamicin in der Paediatrie 19:55-63, 1971.
40. Vacek V., et al.: Penetration of antibiotics into the cerebrospinal fluid in inflammatory conditions. Int. J. Clin. Pharmacol. 2:277-79, 1969.
41. Weiss, M.H. et al.: Antibiotic Neurotoxicity; Laboratory and Clinical study, J. Neurosurg., 41:486, 1974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Gentamicin (sulfato de gentamicina) é uma solução aquosa estéril para administração parenteral, contendo o antibiótico aminoglicosídeo gentamicina sob a forma de sulfato.

Fls 9701
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass

Testes in vitro demonstraram que a gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo bactericida que atua inibindo a síntese proteica bacteriana em micro-organismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactérias patogênicas, Gramnegativas e Gram-positivas, incluindo: *Escherichia coli*, *Proteus sp.* (indol-positivo e indol-negativo), incluindo *Proteus mirabilis, P. morganii* e *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies do grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.* incluindo *Providencia rettger*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulasenegativo), *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* e *Shigella*. A gentamicina pode ser ativa contra isolados clínicos de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos.
Estudos in vitro demonstraram que um aminoglicosídeo, combinado com um antibiótico que interfere na síntese da parede celular, pode agir sinergicamente contra algumas cepas estreptocócicas do grupo D. A associação de gentamicina e penicilina G resulta em um efeito bactericida sinérgico contra quase todas as cepas de *Streptococcus faecalis* e suas variedades (*S. faecalis* var. *liquefaciens*, *S. faecalis* var. *zymogenes) S. faeciume*, *S. durans*. Também foi demonstrado in vitro maior efeito bactericida contra as cepas desses patógenos com a associação de gentamicina e ampicilina, carbenicilina, nafcilina e oxacilina.
O efeito combinado da gentamicina e carbenicilina é sinérgico para muitas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Foi demonstrado, também, o sinergismo in vitro contra outros micro-organismos Gram-negativos com associações de gentamicina e cefalosporinas.
A gentamicina pode ser ativa contra cepas de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos. A resistência bacteriana à gentamicina desenvolve-se lentamente.

Teste de sensibilidade
De acordo com o método descrito, um disco de 10 mcg de gentamicina deve produzir uma zona de inibição de 13 mm ou mais, para indicar a sensibilidade do micro-organismo. Uma zona de 12mm ou menos indica que o organismo infectante provavelmente seja resistente. Em certas condições, pode ser desejável fazer um teste de sensibilidade adicional pelo método do tubo ou diluição de Agar.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ou reações tóxicas graves em tratamentos anteriores com gentamicina ou outros aminoglicosídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
Os pacientes tratados com aminoglicosídeos deverão estar sob observação clínica devido à possível toxicidade associada com o seu uso.
Pacientes adultos e pediátricos que deverão receber tratamentos acima de 7 – 10 dias de Gentamicin (sulfato de gentamicina) para o tratamento de infecções graves, ou que forem tratados com doses maiores que a recomendada de acordo com a idade, peso, ou função renal estimada, devem ter avaliação da função renal e dos eletrólitos séricos antes do início do tratamento e periodicamente durante a terapia.
Como com outros aminoglicosídeos, Gentamicin (sulfato de gentamicina) é potencialmente nefrotóxico. O risco de nefrotoxicidade é maior em pacientes com a função renal comprometida e que recebem alta dose ou tratamento prolongado.
Adicionalmente, ototoxicidade, vestibular e auditiva, pode ocorrer em pacientes tratados com Gentamicin (sulfato de gentamicina), primeiramente em pacientes com dano renal pré-existente e em pacientes com a função renal normal, tratados com altas doses e/ou por períodos maiores do que os recomendados.
Recomenda-se vigilância das funções renal e do oitavo par craniano durante o tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal suspeita ou conhecida. Na urina, deve-se pesquisar se há diminuição da gravidade específica, aumento da excreção de proteína e presença de células ou cilindros. Os níveis séricos de nitrogênio e ureia (BUN), a creatinina sérica, ou a depuração de creatinina deverão ser determinados periodicamente. Quando possível audiogramas em série são recomendados, principalmente em pacientes de alto-risco. Os sinais de ototoxicidade (tontura, vertigens, ataxia, zumbidos, ruídos no ouvido e diminuição da audição), ou de nefrotoxicidade, requerem modificação de dose ou suspensão do antibiótico. Como com outros aminoglicosídeos, em raros casos, as alterações nas funções renal e do oitavo
par craniano não se manifestam até o término do tratamento.
As concentrações séricas de aminoglicosídeos deverão ser monitoradas, quando possível, para assegurar níveis adequados e evitar níveis potencialmente tóxicos. Ajustar a dose a fim de evitar concentrações máximas acima de 12 mcg/mL e concentrações mínimas acima de 2 mcg/mL. Pico excessivo e/ou concentrações séricas de aminoglicosídeos podem aumentar o risco de toxicidade renal e do oitavo par craniano.
Em pacientes com queimaduras extensas, a farmacocinética alterada pode resultar em diminuição das concentrações séricas dos aminoglicosídeos. Nesses pacientes tratados com gentamicina, deverão ser determinadas as concentrações séricas como base para o ajuste da dose.
Antibióticos aminoglicosídeos devem ser usados com precaução em pacientes que apresentam distúrbios neuromusculares, como miastenia gravis, parkinsonismo ou botulismo infantil, uma vez que, teoricamente, esses agentes podem agravar a debilidade muscular devido aos seus potentes efeitos do tipo curare sobre a junção neuromuscular.

Fls 9702
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass

Há relatos de casos de uma síndrome similar à Síndrome de Fanconi, com acidose metabólica e aminoacidúria, em alguns adultos e lactentes tratados com a gentamicina.
Alergia cruzada entre aminoglicosídeos foi demonstrada.
Os pacientes devem estar bem hidratados durante o tratamento.
Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas da superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados dessa maneira deve ser considerado.
O tratamento com a gentamicina pode resultar na proliferação de germes não sensíveis. Caso isto ocorra, iniciar o tratamento apropriado.
A quantidade de gentamicina administrada nas inalações pode variar de acordo com o tipo de equipamento utilizado e as condições sob as quais se opera. O emprego de um aminoglicosídeo por via inalatória e sistêmica, concomitantemente, pode resultar em concentrações séricas mais altas, especialmente quando se emprega a via intratraqueal direta.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) contém bissulfito de sódio, composto que pode causar reações alérgicas, inclusive anafiláticas, que ameaçam a vida, ou crises de asma de menor gravidade em pacientes susceptíveis. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pacientes asmáticos.
Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica foram muito raramente relatadas com o uso de aminoglicosídeos, incluindo a gentamicina.

Uso durante a gravidez e lactação
Os antibióticos aminoglicosídeos atravessam a barreira placentária e podem ocasionar dano fetal se administrados a mulheres grávidas. Há relatos de irreversibilidade total de surdez bilateral congênita em crianças cujas mães receberam aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, durante a gravidez.
Se a gentamicina for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com gentamicina, ela deve estar consciente do perigo para o feto.
Em mulheres que estão amamentando, a gentamicina é excretada no leite materno em mínimas quantidades. Ante a possibilidade de reações adversas graves em lactentes, associadas à administração de aminoglicosídeos, deve-se considerar a interrupção do aleitamento ou do tratamento, tendo em vista a importância do fármaco para o benefício da mãe.

Categoria de risco na gravidez D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Pacientes geriátricos
Os pacientes idosos podem apresentar redução da função renal, que pode não ser evidente nos resultados dos exames de rotina, tais como níveis séricos de nitrogênio ou creatinina sérica. A determinação da depuração de creatinina pode ser mais útil. O monitoramento da função renal durante o tratamento com a gentamicina, assim como com outros aminoglicosídeos, é particularmente importante nesses pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Como com outros aminoglicosídeos, o uso concomitante e/ou sequencial, tópico ou sistêmico de outros antibióticos potencialmente nefrotóxicos e/ou neurotóxicos deve ser evitado. O uso concomitante de Gentamicin (sulfato de gentamicina) com outros fármacos que são possivelmente nefrotóxicos, aumenta o risco de nefrotoxicidade. Esses fármacos incluem aminoglicosídeos, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatínicos, alta dose de metotrexato, ifosfamida, pentamidina, foscarnet, alguns fármacos antivirais (aciclovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir e tenovir) anfotericina B, imunossupressores como ciclosporina, ou tacrolimo e produtos de contraste de iodo. Se a combinação a ser usada for necessária, a função renal deve ser rigorosamente monitorada por exames laboratoriais apropriados.
O uso concomitante de gentamicina com potentes diuréticos, como ácido etacrínico ou furosemida, deve ser evitado, já que esses diuréticos por si só podem causar ototoxicidade. Além disso, quando administrados por via intravenosa, os diuréticos podem aumentar a toxicidade dos aminoglicosídeos, porque alteram sua concentração no soro e tecidos.
Foi relatado aumento de nefrotoxicidade após administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e algumas cefalosporinas.
Foram relatados bloqueio neuromuscular e parada respiratória em gatos tratados com altas doses de gentamicina (40mg).
Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas da superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados neste uso deve ser considerado.
A possibilidade desse fenômeno ocorrer em humanos deve ser considerada se a gentamicina for administrada por qualquer via em pacientes recebendo bloqueadores neuromusculares, tais como succinilcolina, tubocurarina ou decametônio; anestésicos ou transfusões maciças de sangue anticoagulado por citrato. Se ocorrer o bloqueio neuromuscular, sais de cálcio podem reverter esse fenômeno.

Fls 9703
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

A associação in vitro de aminoglicosídeos com antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar em uma inativação mútua significativa. Mesmo quando um aminoglicosídeo e uma penicilina são administrados separadamente por diferentes vias de administração, foi relatada redução na meia-vida plasmática ou dos níveis séricos do aminoglicosídeo em pacientes com disfunção renal e em alguns pacientes com a função renal normal. Foi relatada redução na meia-vida plasmática da gentamicina em pacientes com insuficiência renal grave que receberam carbenicilina concomitantemente com a gentamicina. Geralmente, tal inativação do aminoglicosídeo é clinicamente significativa somente em pacientes com a função renal seriamente prejudicada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gentamicin (sulfato de gentamicina) deve ser mantido na sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Gentamicin (sulfato de gentamicina) têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após diluição, as soluções são estáveis em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 2 horas.

Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) apresenta-se como solução injetável, estéril, límpida, incolor a levemente amarelada. Após diluição, a solução apresenta-se límpida e incolor, sem formação de espuma.

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 medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.

Posologia
Administração intramuscular:

Pacientes com a função renal normal
Adultos (para concentração de 80 mg/2ml): para pacientes com função renal normal e infecções graves, a dose indicada é de 3 mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas ou em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Uma administração simplificada para pacientes adultos com mais de 60 kg é a de 80 mg, 3 vezes por dia, ou 120 mg, a cada 12 horas. Para adultos pesando 60 kg ou menos, 60 mg, 3 vezes por dia. Para adultos muito pequenos ou muito grandes, a dose deve ser calculada em mg/kg de massa corpórea magra.
Em doenças com risco de vida, podem-se utilizar doses de até 5 mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas, ou quatro tomadas iguais a cada 6 horas. Essa dose deve ser reajustada para 3 mg/kg/dia tão logo a evolução clínica assim o indicar.
Para infecções sistêmicas ou urinárias de gravidade moderada, quando o agente é, provavelmente, muito sensível, pode-se considerar a dose de 2 mg/kg/dia dividida em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Essa dose deve ser reajustada para 3 mg/kg/dia, caso não haja melhora rápida.
A gentamicina é altamente concentrada na urina e no tecido renal. Em pacientes com infecção urinária, crônica ou repetida, e sem evidência de insuficiência renal, Gentamicin (sulfato de gentamicina) poderá ser administrado intramuscularmente em doses de 160 mg uma vez por dia, durante 7-10 dias. Para adultos com peso abaixo de 50 kg, a dose diária deverá ser de 3,0 mg/kg de peso corporal.

Prematuros ou recém-nascidos a terno, com um semana de vida ou menos (para concentração de 20 mg/ml e 40 mg/ml): 5 a 6 mg/Kg/dia (2,5 mg 3,0 mg/Kg administrados a cada 12 horas).

Lactentes e recém-nascidos com mais de uma semana (Para concentração de 20 mg/ml e 40 mg/ml): 7,5 mg/Kg/dia (2,5 mg/Kg administrados a cada 8 horas).

Crianças: 6 a 7,5 mg/kg/dia (2,0 a 2,5 mg/kg, administrados a cada 8 horas).
Em pacientes com mais de 20 kg ou em condições pediátricas que requerem uma dose única maior do que 20 mg/kg, Gentamicin (cloridrato de gentamicina) 40 mg/mL pode ser usada convenientemente.

Fls 9704
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass

Pacientes com insuficiência renal

A dosagem deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. Sempre que possível, deve-se monitorar as concentrações séricas da gentamicina. Os esquemas posológicos não se constituem em recomendações rígidas, mas são fornecidos para auxiliar na estimativa da dose, quando não é possível obter as concentrações séricas da gentamicina. Um método utilizado para o ajuste da dose consiste em aumentar o intervalo entre a administração das doses habituais. Como a concentração sérica de creatinina apresenta uma alta correlação com a meia-vida sérica da gentamicina, esse teste laboratorial poderá servir de parâmetro para o ajuste do intervalo entre as doses.

Em adultos, o intervalo entre as doses (em horas) deverá ser calculado multiplicando o nível da creatinina sérica (mg/100 mL) por 8 (Tabela I). Por exemplo, um paciente pesando 60kg com um nível de creatinina sérica de 2 mg/100 mL deverá receber 60 mg (1 mg/kg) a cada 16 horas (2 mg/100 mL x 8). Essas orientações podem ser consideradas para o tratamento de lactentes e crianças com insuficiência renal grave.

TABELA I

Orientação para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (intervalo de administração entre as doses habituais é prolongado)

Peso corpóreo de adultos	Dose	Depuração de creatinina (mL/min)	Creatinina (mg/100mL)	Nível sérico de nitrogênio e ureia (mg/100mL)	Frequência de administração
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	Acima de 70	< 1,4	< 18	A cada 8 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	35 – 70	1,4 – 1,9	18 – 29	A cada 12 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	24 – 34	2,0 – 2,8	30 – 39	A cada 18 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	16 – 23	2,9 – 3,7	40 – 49	A cada 24 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	10 – 15	3,8 – 5,3	50 – 74	A cada 36 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	5 – 9	5,4 – 7,2	75 – 100	A cada 48 horas
60Kg ou menos	60mg (1,5mL)	Conforme descrito acima			

Em pacientes com infecção sistêmica grave e insuficiência renal, é aconselhável a administração do antibiótico com mais frequência, mas em doses menores. Nesses indivíduos, devem-se determinar as concentrações séricas de gentamicina para se obter concentrações adequadas, mas não excessivas. Durante o tratamento a concentração sérica deverá ser medida intermitentemente para que se obtenha uma orientação para o ajuste da dose. Após a dose inicial usual, pode-se fazer um cálculo aproximado para se determinar a dose reduzida, que deverá ser administrada em intervalos de 8 horas, dividindo-se a dose normalmente recomendada pelo nível de creatinina no soro (Tabela II).

Por exemplo, após a dose inicial deve-se calcular a próxima dose, dividindo-se a dose habitualmente recomendada pela creatinina sérica. Portanto, um paciente com 60 kg e creatinina sérica de 2,0 mg/100mL deve receber 30 mg a cada 8 horas (60 mg dividido por 2), e um paciente pediátrico pesando 10Kg com um nível de creatinina de 2 mg/100mL que receberia normalmente uma dose inicial de 20 mg (2 mg/Kg) pode-se administrar então 10 mg a cada 8 horas (20 mg dividido por 2). Deve-se notar que o status da função renal pode ser alterado durante o curso do processo infeccioso.

É importante reconhecer que, com a deterioração da função renal, pode-se necessitar de uma redução maior na dose do que o especificado nas orientações para pacientes com a função renal alterada estável.

TABELA II

Orientação para ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (redução da dose em intervalos de 8 horas após a dose inicial habitual)

Creatinina sérica (mg/100mL)	Depuração de creatinina ($mL/min/1,73m^2$)	Porcentagem da dose habitual
≤ 1,0	≥ 100	100
1,1 – 1,3	70 – 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2,0 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3,0	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4,0	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8,0	< 10	10

Fls 9705
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI Ass

Em pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, a quantidade de gentamicina removida do sangue pode variar dependendo de diversos fatores, inclusive do método de diálise empregado. Uma hemodiálise de 6 horas pode reduzir as concentrações séricas de gentamicina em aproximadamente 50%. Uma sessão mais curta de diálise removerá menos fármaco. Em adultos (80 mg/2ml) a dose recomendada ao final de cada período de diálise é de 1 a 1,7 mg/kg, dependendo da gravidade da infecção. Em crianças a dose recomendada ao final de cada período de diálise é de 2 a 2,5 mg/kg, dependendo da gravidade da infecção. A eliminação de antibióticos aminoglicosídeos pode, também, se realizar através de diálise peritoneal, mas em menor proporção do que por hemodiálise.
Uma variedade de métodos está disponível para medir a concentração da gentamicina nos fluidos corporais; estes incluem técnicas microbiológicas, enzimáticas, cromatografia líquida e radioimunoensaio.

Administração intravenosa
A administração intravenosa será recomendada na septicemia, choque e circunstâncias em que a via intramuscular não for praticável. Pode, também, ser a via de administração preferida para alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios hematológicos, queimaduras graves ou para os pacientes com massa muscular reduzida.
Para a administração intravenosa em adultos, uma dose única de Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser diluída em 50 ml a 200 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou em solução de dextrose em água a 5%; em lactentes e crianças, o volume de diluente pode ser menor. A solução pode ser infundida por um período de meia hora a duas horas.
Em certas circunstâncias, a dose única de Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser administrada diretamente na veia ou na borracha do equipo, lentamente, por um período de 2 a 3 minutos.

Administração subconjuntival e subcapsular (cápsula de Tenon)
Clinicamente, Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser utilizado por via subconjuntival com segurança nas infecções bacterianas oculares profundas e graves causadas por micro-organismos sensíveis. Também, pode ser usada eficazmente em associação com penicilina antes e depois de cirurgias oculares, sempre que houver presença ou suspeita de infecção bacteriana. Tais administrações devem ser feitas exclusivamente por profissionais treinados. A dose usual de gentamicina varia de 10 a 20 mg, dependendo da gravidade do caso. Gentamicin (sulfato de gentamicina) 40 mg/mL, ou mais, deve ser usado devido ao volume necessário para administrar essas doses. A dose apropriada é aplicada com uma seringa tuberculínica (de 1 mL) e agulha de calibre 27 – 30, em condições assépticas, por via subconjuntival ou dentro da cápsula de Tenon, após a instilação de um anestésico tópico. A dose pode ser repetida 24 horas depois, se necessário.

Terapia inalatória
A terapia inalatória é adjuvante da sistêmica nas infecções pulmonares graves por nebulização ou instilação intratraqueal.
- 80 mg/2ml (Uso Adulto e Pediátrico): A dose habitual é de 20 a 40 mg a cada 8 a 12 horas, diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% para um volume aproximado de 2 mL.
- 40 mg/ml e 20 mg/ml (Uso Pediátrico): A dose habitual é de 15 a 30 mg a cada 8 a 12 horas, diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% para um volume aproximado de 2 mL.

Adulto (80 mg/2ml): Regime de dose específica
Uretrite gonocócica masculina e feminina
Foi comprovado que Gentamicin (sulfato de gentamicina) em dose única intramuscular de 240 a 280 mg foi eficaz no tratamento da uretrite gonocócica (incluindo infecções por cepas resistentes à penicilina e a outros antibióticos) masculina e infecções gonocócicas envolvendo o trato genital inferior feminino. Se Gentamicin (sulfato de gentamicina) (40 mg/mL) for usado, recomenda-se que a metade da dose seja injetada em cada nádega. A administração deve ser em região glútea profunda.
Infecções urinárias
Os pacientes com infecções urinárias, especialmente crônicas e repetidas e sem evidência de insuficiência renal, podem ser tratados com uma dose única diária de 160 mg de gentamicina administrada por via intramuscular durante 7 a 10 dias. Para essa indicação, há uma apresentação disponível de 1 ampola de 2 mL contendo 160 mg. Para adultos que pesam menos de 50 kg, a dose única diária é de 3,0 mg/kg de peso corporal.

Terapia concomitante
Em combinação com outros antibióticos, a dose de Gentamicin (sulfato de gentamicina) não deverá ser reduzida.

Modo De Usar
Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser aplicado por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival ou subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. A dose recomendada para via intravenosa e intramuscular é idêntica.
Antes do tratamento, deve-se determinar o peso corporal do paciente para calcular a dose correta. A dose do aminoglicosídeo em pacientes obesos deverá se basear na massa corporal magra estimada.

Fls 9706
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gentamicin (sulfato de gentamicina) não deve ser misturado com outros medicamentos. Aplique-o em separado, de acordo com a via de administração e o esquema posológico recomendados.
Devem-se medir as concentrações séricas máximas e residuais de gentamicina a fim de não ultrapassar as concentrações adequadas.
Com 2 a 3 doses diárias intravenosas ou intramusculares de Gentamicin (sulfato de gentamicina), a concentração máxima medida 30 minutos a uma hora após a administração situa-se na faixa de 4 a 6 mcg/mL. Com a administração de uma dose única diária podem ocorrer, transitoriamente, concentrações máximas altas. Com qualquer esquema, a dosagem deve ser ajustada para se evitar concentrações acima de 12 mcg/mL por períodos prolongados. Também, devem-se evitar níveis séricos residuais acima de 2 mcg/mL, imediatamente antes da próxima dose. A determinação de uma concentração sérica adequada num paciente deve levar em conta a sensibilidade do agente causal, gravidade da infecção e o estado imunológico do paciente. Normalmente, a duração do tratamento para todos os pacientes é de 7 a 10 dias. Em infecções complicadas, recomenda-se tratamento mais prolongado. Nesses casos, recomenda-se avaliar regularmente as funções renal, auditiva e vestibular, uma vez que é mais provável a ocorrência de toxicidade com tratamentos acima de 10 dias. As doses devem ser reduzidas quando clinicamente indicado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nefrotoxicidade
Os efeitos nefrotóxicos, como demonstrado pela presença de cilindros, células ou proteínas na urina ou pelo levantamento de BUN, NPN, creatinina sérica e oligúria, têm sido relatados. Estes efeitos ocorrem mais frequentemente em pacientes com antecedentes de insuficiência renal e nos tratados durante longos períodos ou com doses mais altas que as recomendadas.
Pacientes idosos e pediátricos podem estar particularmente em risco, e é aconselhável observação clínica monitorada.
Avaliação periódica da função renal e eletrólitos séricos é aconselhável para pacientes que receberam terapia prolongada (acima de 7 a 10 dias) com Gentamicin (sulfato de gentamicina) ou que foram tratados com doses acima da dose recomendada de acordo com idade, peso, ou função renal estimada.

Neurotoxicidade
Foram relatados efeitos adversos sobre os ramos vestibular e auditivo do oitavo par craniano, principalmente em pacientes com alteração da função renal ou nos que fazem uso de altas doses e/ou que se submetem a tratamentos prolongados.
Esses sintomas incluem tontura, vertigem, tinido, ataxia, sensação de ruído nos ouvidos e perda de audição. A perda de audição manifesta-se inicialmente pela diminuição da audição aos sons de alta tonalidade, e podem ser irreversíveis. Como com outros aminoglicosídeos, as anormalidades vestibulares também podem ser irreversíveis. Outros fatores que podem aumentar o risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos incluem: desidratação, administração concomitante com ácido etacrínico ou furosemida, ou exposição prévia a outros fármacos ototóxicos. Também foram relatados formigamento na pele, espasmos musculares, convulsões e uma síndrome similar à miastenia gravis.
Outras reações adversas possivelmente relacionadas à gentamicina incluem: depressão respiratória, letargia, confusão, depressão, distúrbios visuais, diminuição do apetite, perda de peso, hipotensão e hipertensão; erupções cutâneas, prurido, urticária, ardor generalizado, edema laríngeo, reações anafilactoides, febre, cefaleia; náusea, vômito, aumento da salivação, estomatite; púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgânica cerebral aguda, fibrose pulmonar, alopecia, dores articulares, hepatomegalia transitória e esplenomegalia. Muito raramente foi relatada anafilaxia.
Embora a tolerância local à Gentamicin (sulfato de gentamicina) geralmente seja excelente, foi relatada, ocasionalmente, dor no local da injeção.
Raramente, têm-se observado atrofia cutânea ou necrose - sugestivas de irritação local.

Alterações em testes laboratoriais
As anormalidades nos exames laboratoriais, possivelmente relacionadas com a gentamicina, incluem: elevação das transaminases séricas [ALT (TGP), AST (TGO)] e aumento da desidrogenase lática no soro (DHL) e da bilirrubina; diminuição do cálcio, magnésio, sódio e potássio séricos; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose transitória, eosinofilia; aumento ou diminuição do número de reticulócitos; e trombocitopenia. Embora as anormalidades nos exames clínicos laboratoriais possam ser achados isolados, elas podem se associar a sinais e sintomas clínicamente relacionados.
Foram relatadas tardiamente atrofia subcutânea ou necrose gordurosa, sugerindo irritação local.

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

10. SUPERDOSE
Podem ocorrer as reações adversas descritas para a gentamicina (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Em casos de superdose ou reações tóxicas, a hemodiálise pode ajudar a retirar a gentamicina do sangue. Com a diálise peritoneal, a proporção é consideravelmente menor à obtida por hemodiálise.

FRESENIUS KABI

Em recém-nascidos deve-se considerar a possibilidade de realizar exsanguineotransfusão. Procedimentos desse tipo são de particular importância em pacientes com insuficiência renal.

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

Fls 9707
Proc. Nº 023/2023
Ass

Registro MS 1.0041.0210

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis-GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME –20001196V03

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para 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
13/04/2021	-----	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	10/09/2020	3075107/20-1	1995 SIMILAR - Solicitação De Transferência De Titularidade De Registro (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	14/12/2020	DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
26/01/2018	0066183/18-0	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Renotificação para disponibilização das bulas no Bulário eletrônico, conforme Fale Conosco, protocolo 2017813691.	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
19/07/2017	1494797/17-8	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR. - DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
29/10/2015	0952003/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	NA	NA	NA	NA	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 97108
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

29/10/2015	0951538/15-1	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO - ONDE, COMO E POR - QUANTO TEMPO POSSO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
11/12/2014	1111663/14-3	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
07/08/2014	0642798/14-7	10457 - Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 9709
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 9710
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gentamicin
(sulfato de gentamicina)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

20 mg x 1 mL

40 mg x 1 mL

80 mg x 2 mL

FRESENIUS KABI

Fls 0511

Proc. Nº 023/2023

Ass

Gentamicin

sulfato de gentamicina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: Gentamicin
Nome genérico: sulfato de gentamicina

APRESENTAÇÕES
Solução injetável

Gentamicin 20 mg/mL: caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL.
Gentamicin 40 mg/mL: caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL.
Gentamicin 80 mg/2 mL: caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, SUBCONJUNTIVAL, SUBCAPSULAR (cápsula de Tenon), NEBULIZAÇÃO OU INSTILAÇÃO INTRATRAQUEAL DIRETA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO: Gentamicina 80 mg/2 mL

USO PEDIÁTRICO: Gentamicin 20 mg/mL e Gentamicin 40 mg/mL

COMPOSIÇÃO
Gentamicin 20 mg/mL
Cada ampola com 1 mL contém 20 mg de sulfato de gentamicina.
Cada mL da solução contém 20 mg de gentamicina, sob a forma de sulfato.
Gentamicin 40 mg/mL
Cada ampola com 1 mL contém 40 mg de sulfato de gentamicina.
Cada mL da solução contém 40 mg de gentamicina, sob a forma de sulfato.
Gentamicin 80 mg/2 mL
Cada ampola com 2 mL contém 80 mg de sulfato de gentamicina.
Cada mL da solução contém 40 mg de gentamicina, sob a forma de sulfato.

Excipientes: ácido láctico, hidróxido de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Gentamicin (sulfato de gentamicina) é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas de bactérias sensíveis dos seguintes micro-organismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.* (indol-positivo e indol-negativo), *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulase-negativo) e *Neisseria gonorrhoeae*.

Os estudos clínicos demonstraram a eficácia de sulfato de gentamicina em:
- septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal);
- infecções graves do Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo meningite);
- infecção nos rins e trato geniturinário (incluindo infecções pélvicas);
- infecções respiratórias;
- infecções gastrintestinais;
- infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas);
- infecções intra-abdominais (incluindo peritonite);
- infecções oculares.

Fls 9712
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI
Ass

Em infecção por Gram-negativo presumida ou comprovada, sulfato de gentamicina pode ser considerada no tratamento inicial. Se houver suspeita de infecções por Gram-negativos, a decisão de continuar o tratamento com sulfato de gentamicina deve ser baseada nos resultados do teste de sensibilidade, na resposta clínica do paciente e, também, na tolerância ao medicamento.
Em infecções graves, quando os micro-organismos são desconhecidos, deve-se administrar sulfato de gentamicina como terapia inicial em associação com penicilina ou cefalosporina antes de obter o resultado do teste de sensibilidade. Se houver suspeita da presença de micro-organismos anaeróbicos, deve-se associar à sulfato de gentamicina um tratamento antimicrobiano adequado ou continuar o tratamento com outro antibiótico apropriado.
Devem-se realizar testes bacteriológicos para identificar o micro-organismo causador e para determinar a sensibilidade à gentamicina.
A decisão de continuar o tratamento com sulfato de gentamicina deve ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, resposta clínica do paciente e também na tolerância ao medicamento. Se os testes de suscetibilidade indicarem que o micro-organismo causador é resistente à gentamicina e a resposta do paciente não for favorável, outro antibiótico apropriado deve ser indicado.
Sulfato de gentamicina tem sido utilizada eficazmente no tratamento de infecções muito graves causadas por *P. aeruginosa*, em associação com carbenicilina ou ticarcilina. Também, tem-se mostrado eficaz quando usada em associação com um antibiótico do tipo penicilina, no tratamento da endocardite causada por *Streptococcus* do grupo D. No recém-nascido com sepse presumida ou pneumonia estafilocócica, tem-se indicado o uso concomitante de sulfato de gentamicina com um antibiótico do tipo penicilina.
Sulfato de gentamicina tem-se mostrado eficaz no tratamento de infecção grave por *Staphylococcus*. Consequentemente, sulfato de gentamicina deve ser considerada quando penicilinas ou outros antibióticos com potencial menos tóxico forem contraindicadas e os testes de susceptibilidade bacteriana e a avaliação clínica indicarem seu uso. Pode ser também considerado nas infecções conjuntas causadas por cepas susceptíveis de *Staphylococcus* e aeróbios Gram-negativos.
No período pré-operatório, pode-se iniciar a administração de sulfato de gentamicina antes da cirurgia e continuar o uso no pós-operatório para o tratamento de infecções presumidas ou confirmadas devido a micro-organismos sensíveis. Estes usos devem ser considerados particularmente na presença do fator de aumento de risco de infecção pós-operatória tais como cirurgia em órgãos infectados (colecistite, prostatite, trato genitourinário); na presença de líquidos corporais contaminados ou infectados ou corpos estranhos (colangite, colelitíase, infecção urinária, urolitíase, ferida penetrante); ruptura ou perfuração da cavidade dos órgãos; e provável contaminação bacteriana durante a cirurgia. Gentamicin (sulfato de gentamicina) deve ser administrado concomitantemente com outro(s) antibiótico(s) apropriados contra o patógeno provável.
A administração subconjuntival de gentamicina é recomendada para o tratamento da endoftalmite causada por cepas bacterianas sensíveis. É também utilizada como profilática em pacientes que irão submeter-se à cirurgia intraocular, principalmente se as culturas identificarem Gram-negativos.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode, igualmente, ser administrado por injeção intratraqueal direta ou por nebulização, como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções pulmonares graves.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) pela via intratecal é indicado como coadjuvante da terapia sistêmica no tratamento de infecções do sistema nervoso central, tais como meningite e ventriculite causada por micro-organismos Gram-negativos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico de sulfato de gentamicina, mostram que esse aminoglicosídeo de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos, quando administrado por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival, subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da gentamicina no tratamento de septicemia, bacteremia (incluindo sepse neonatal), infecções graves do sistema nervoso (incluindo meningite), infecção nos rins e trato geniturinário (incluindo infecções pélvicas), infecções respiratórias, infecções gastrintestinais, infecções na pele, ossos ou tecidos moles (incluindo queimaduras e feridas infectadas), infecções intra-abdominais (incluindo peritonite) e infecções oculares.

Referências bibliográficas:

1. Barn, D., A., Klastersky, J.: Concentration of gentamicin in bronchial secretions of children with cystic fibrosis or tracheostomy. In J. Clin, Pharmacol Biopharm 12:336-341, 1975.
2. Boxerbaum, B. et al: Use of gentamicin in children with cystic fibrosis. J. Infect. Dis. 124, 293-295, Dec. 1971. (Supplement).
3. Burns, M.W.: Gentamicin in respiratory tract infections. 52-55, 1973.
4. Chang, M.J., et al.: Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis. Pediatrics 56: 695-699, November, 1975.
5. Corbeel, L. et al.: Treatment of purulent meningitis in infants. Lancet 1:663, March 24, 1979.
6. Dachy, A. et al: La gentamicine en pediatrie. Proc. 12th Swiss Gentamicin Symp. Interlaken 80-82, 1972.
7. Dachy, A. et al: Les indications de la gentamicine en pediatrie hospialiere. In Table Ronde Gentamicine Ars Medici 76-90, 1972.
8. Danish, M. A. et al: Aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Abstract submitted to the American Pediatric Society, Jan. 1977.

Fls 9713
Proc. Nº 023/2023
FRESENIUS KABI Ass

9. Dichiro, G.: Cisternography: from early tribulations to a useful diagnostic procedure. J. Hopkins Med. J. 133:1-15, 1973;
10. Eeckels, R. et al.: Intraventricular and/or intralumbar treatment of purulent meningitis in infants. Acta Paediatr. Belg. 33:243-251, 1980.
11. Fasano, V.A.: "Gentamicin in the treatment of infections complicating neurosurgery and neurotraumatology," Gentamicin: First International Symposium, Paris, January 1967, Essex Chemie AG, Lucerne, 1967, pp. 162-168.
12. Goitein, K., et al.: The intrathecal antibiotic route in meningitis. Harefuah 85:1 165-167, 202, August 15, 1973.
13. Hodges, G.R. an Watanabe, I.: Neurotoxicity of Intrathecal Gentamicin in the Rabbbit, Veterans Administration Hospital, Kansas City, Missouri, U.S.A., 1978. D-11818.
14. Kaiser, A.B. and McGee, Z.A.: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. The New Eng. J. of Med. 293: 1215-1220, December, 1975.
15. Klastersky, J. et al: Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy. Chest 65: 650-654, 1974.
16. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin for the prevention of bronchial infections in patients with tracheotomy. Int Z Klin Pharmakol Ther Toxicol 7:279-86, 1973;
17. Klastersky, J, et al: Prevention of infections in tracheototamicin patients with endotracheal gentamicin. Abs. Proc. 12th Interscience Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlantic City, N.J., September 26-29, 1972.
18. Klastersky, J. et al: Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. Chest 61: 117-120, 1972.
19. Lake, K.B., Van Dyke, J.J., Rumsteld, JA.: Combined topical pulmonary and systemic gentamicin. Chest 68: 62-64, 1975.
20. Liggins, M.R.: Relearning to cope with meningitis. Patient Care 9:138-139, 142-43, 145, 147, 1512, April 15, 1975.
21. Mangi, R., et al: Intrathecal gentamicin in bacterial meningitis. Clin. Res. 22: 707A, December, 1974.
22. McCracken, G.H., et al.: Pharmacologic evaluation of gentamicin in new born infants. J. Infect. Dis. 124:214-223, 1971.
23. McCracken, G.H.: Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. Am. J. Dis. Child. 128:407-19, Sept., 1974.
24. McCracken, G.H., Jr., and Mize, Susan G.: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. J. Ped. 89(1):66-72, July, 1976.
25. Melillo, G., Seccia, A.: Sull'uso topico della gentamicinia in broncopneumologia. Gazz Med Italiana 133: 129-31, 1974.
26. Moellering, R.C., et al.: Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure a meningites. J. Pediatr. 81:534-37, Sept., 1972.
27. Nelson, J. And McCracken, G.H.: The current status of gentamicin for neonate and young infants. J. Infect. Dis. 124:13-14, July 1972.
28. Newman, R.L., et al.: Gentamicin in pediatrics I Report on intrathecal gentamicin. J. Infect. Dis. 124:S254-S256, Dec.,1971 (Suppl.).
29. Odio, W., Van Laer, E., Klastersky, J.: Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. J. Clin. Pharmacol 15:518-524, 1975.
30. Rahal, J.J. Jr., et al.: Combined intrathecal and intra-muscular gentamicin for gram-negative meningitis. New Eng. J. Med. 290:1394-98, June 20, 1974.
31. Rahal, J.J. Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults: Ann. Intern. Med 77:295-302, August, 1972.
32. Ray, C.G.: Sepsis and meningitis in the newborn. Northwest Med. 71:686-88, September, 1972.
33. Regula, H. Et al.: Pharmakokinetische unterschungen uber sputum-, serum und urinkonzentration von gentamycin nach aerosol-inhalation. Int. z. Klin Pharmakol Ther Toxikol 7:95-100, 1973.
34. Rubenfires, M. et al.: Gentamicin therapy of paracolobactrum epidural abscess and meningites. Amer. J. Med. Sci. 257:191-197 (Mar.) 1969.
35. Saad, A.F., et al.: Intracisternal and intrathecal injections of gentamicin in enterobacter meningites. Arch. Intern. Med. 134:738-40, October, 1974.
36. Salmon, J.H.: Ventriculitis complicationg meningitis. Abs. Paper Presented 5th Int. Cong. Neurological Surgery, Tokyo, October 7-13, 1973. Excerpt Medica. N° 293, pp. 211-12.
37. Seligman, S.: The rapid differential diagnossis of meningitis. Med. Clin. North Am. 57:1417-24, November 1973.
38. Sim, Bo Sung., et al.: Clinical use of gentamicin in neuro-surgery. Presented 1st Asian Symp. Gentamicin, New Delhi, December 10, 1973 and Bombay, December 12, 1973, pp. 40-41.
39. Truckenbrodt, H., Legler, F., Stephan, U.: Investigations on the absorption of gentamicin in children after administration as an aerosol. 13th Int. Kongress fuer Paediatrie, Vienna., Proc Klinische Pharmakologie von Gentamicin in der Paediatrie 19:55-63, 1971.
40. Vacek V., et al.: Penetration of antibiotics into the cerebrospinal fluid in inflammatory conditions. Int. J. Clin. Pharmacol. 2:277-79, 1969.
41. Weiss, M.H. et al.: Antibiotic Neurotoxicity; Laboratory and Clinical study, J. Neurosurg., 41:486, 1974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Gentamicin (sulfato de gentamicina) é uma solução aquosa estéril para administração parenteral, contendo o antibiótico aminoglicosídeo gentamicina sob a forma de sulfato.

Fls 9714
Proc Nº 02[illegible]2023
FRESENIUS KABI
Ass

Testes in vitro demonstraram que a gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo bactericida que atua inibindo a síntese proteica bacteriana em micro-organismos sensíveis. É ativa contra ampla variedade de bactérias patogênicas, Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo: *Escherichia coli*, *Proteus sp.* (indol-positivo e indol-negativo), incluindo *Proteus mirabilis*, *P. morganii* e *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies do grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Providencia sp.* incluindo *Providencia rettger*, *Staphylococcus sp.* (coagulase-positivo e coagulasenegativo), *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* e *Shigella*. A gentamicina pode ser ativa contra isolados clínicos de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos.
Estudos in vitro demonstraram que um aminoglicosídeo, combinado com um antibiótico que interfere na síntese da parede celular, pode agir sinergicamente contra algumas cepas estreptocócicas do grupo D. A associação de gentamicina e penicilina G resulta em um efeito bactericida sinérgico contra quase todas as cepas de *Streptococcus faecalis* e suas variedades (*S. faecalis* var. *liquefaciens*, *S. faecalis* var. *zymogenes) S. faeciume*, *S. durans*. Também foi demonstrado in vitro maior efeito bactericida contra as cepas desses patógenos com a associação de gentamicina e ampicilina, carbenicilina, nafcilina e oxacilina.
O efeito combinado da gentamicina e carbenicilina é sinérgico para muitas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Foi demonstrado, também, o sinergismo in vitro contra outros micro-organismos Gram-negativos com associações de gentamicina e cefalosporinas.
A gentamicina pode ser ativa contra cepas de bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos. A resistência bacteriana à gentamicina desenvolve-se lentamente.

Teste de sensibilidade
De acordo com o método descrito, um disco de 10 mcg de gentamicina deve produzir uma zona de inibição de 13 mm ou mais, para indicar a sensibilidade do micro-organismo. Uma zona de 12mm ou menos indica que o organismo infectante provavelmente seja resistente. Em certas condições, pode ser desejável fazer um teste de sensibilidade adicional pelo método do tubo ou diluição de Agar.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ou reações tóxicas graves em tratamentos anteriores com gentamicina ou outros aminoglicosídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
Os pacientes tratados com aminoglicosídeos deverão estar sob observação clínica devido à possível toxicidade associada com o seu uso.
Pacientes adultos e pediátricos que deverão receber tratamentos acima de 7 – 10 dias de Gentamicin (sulfato de gentamicina) para o tratamento de infecções graves, ou que forem tratados com doses maiores que a recomendada de acordo com a idade, peso, ou função renal estimada, devem ter avaliação da função renal e dos eletrólitos séricos antes do início do tratamento e periodicamente durante a terapia.
Como com outros aminoglicosídeos, Gentamicin (sulfato de gentamicina) é potencialmente nefrotóxico. O risco de nefrotoxicidade é maior em pacientes com a função renal comprometida e que recebem alta dose ou tratamento prolongado.
Adicionalmente, ototoxicidade, vestibular e auditiva, pode ocorrer em pacientes tratados com Gentamicin (sulfato de gentamicina), primeiramente em pacientes com dano renal pré-existente e em pacientes com a função renal normal, tratados com altas doses e/ou por períodos maiores do que os recomendados.
Recomenda-se vigilância das funções renal e do oitavo par craniano durante o tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal suspeita ou conhecida. Na urina, deve-se pesquisar se há diminuição da gravidade específica, aumento da excreção de proteína e presença de células ou cilindros. Os níveis séricos de nitrogênio e ureia (BUN), a creatinina sérica, ou a depuração de creatinina deverão ser determinados periodicamente. Quando possível audiogramas em série são recomendados, principalmente em pacientes de alto-risco. Os sinais de ototoxicidade (tontura, vertigens, ataxia, zumbidos, ruídos no ouvido e diminuição da audição), ou de nefrotoxicidade, requerem modificação de dose ou suspensão do antibiótico. Como com outros aminoglicosídeos, em raros casos, as alterações nas funções renal e do oitavo
par craniano não se manifestam até o término do tratamento.
As concentrações séricas de aminoglicosídeos deverão ser monitoradas, quando possível, para assegurar níveis adequados e evitar níveis potencialmente tóxicos. Ajustar a dose a fim de evitar concentrações máximas acima de 12 mcg/mL e concentrações mínimas acima de 2 mcg/mL. Pico excessivo e/ou concentrações séricas de aminoglicosídeos podem aumentar o risco de toxicidade renal e do oitavo par craniano.
Em pacientes com queimaduras extensas, a farmacocinética alterada pode resultar em diminuição das concentrações séricas dos aminoglicosídeos. Nesses pacientes tratados com gentamicina, deverão ser determinadas as concentrações séricas como base para o ajuste da dose.
Antibióticos aminoglicosídeos devem ser usados com precaução em pacientes que apresentam distúrbios neuromusculares, como miastenia gravis, parkinsonismo ou botulismo infantil, uma vez que, teoricamente, esses agentes podem agravar a debilidade muscular devido aos seus potentes efeitos do tipo curare sobre a junção neuromuscular.

Fls 09715
Proc. Nº 02[illegible]/2023
FRESENIUS KABI Ass

Há relatos de casos de uma síndrome similar à Síndrome de Fanconi, com acidose metabólica e aminoacidúria em alguns adultos e lactentes tratados com a gentamicina.
Alergia cruzada entre aminoglicosídeos foi demonstrada.
Os pacientes devem estar bem hidratados durante o tratamento.
Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas da superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados dessa maneira deve ser considerado.
O tratamento com a gentamicina pode resultar na proliferação de germes não sensíveis. Caso isto ocorra, iniciar o tratamento apropriado.
A quantidade de gentamicina administrada nas inalações pode variar de acordo com o tipo de equipamento utilizado e as condições sob as quais se opera. O emprego de um aminoglicosídeo por via inalatória e sistêmica, concomitantemente, pode resultar em concentrações séricas mais altas, especialmente quando se emprega a via intratraqueal direta.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) contém bissulfito de sódio, composto que pode causar reações alérgicas, inclusive anafiláticas, que ameaçam a vida, ou crises de asma de menor gravidade em pacientes susceptíveis. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pacientes asmáticos.
Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica foram muito raramente relatadas com o uso de aminoglicosídeos, incluindo a gentamicina.

Uso durante a gravidez e lactação
Os antibióticos aminoglicosídeos atravessam a barreira placentária e podem ocasionar dano fetal se administrados a mulheres grávidas. Há relatos de irreversibilidade total de surdez bilateral congênita em crianças cujas mães receberam aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, durante a gravidez.
Se a gentamicina for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com gentamicina, ela deve estar consciente do perigo para o feto.
Em mulheres que estão amamentando, a gentamicina é excretada no leite materno em mínimas quantidades. Ante a possibilidade de reações adversas graves em lactentes, associadas à administração de aminoglicosídeos, deve-se considerar a interrupção do aleitamento ou do tratamento, tendo em vista a importância do fármaco para o benefício da mãe.

Categoria de risco na gravidez D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Pacientes geriátricos
Os pacientes idosos podem apresentar redução da função renal, que pode não ser evidente nos resultados dos exames de rotina, tais como níveis séricos de nitrogênio ou creatinina sérica. A determinação da depuração de creatinina pode ser mais útil. O monitoramento da função renal durante o tratamento com a gentamicina, assim como com outros aminoglicosídeos, é particularmente importante nesses pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Como com outros aminoglicosídeos, o uso concomitante e/ou sequencial, tópico ou sistêmico de outros antibióticos potencialmente nefrotóxicos e/ou neurotóxicos deve ser evitado. O uso concomitante de Gentamicin (sulfato de gentamicina) com outros fármacos que são possivelmente nefrotóxicos, aumenta o risco de nefrotoxicidade. Esses fármacos incluem aminoglicosídeos, vancomicina, polimixina B, colistina, organoplatínicos, alta dose de metotrexato, ifosfamida, pentamidina, foscarnet, alguns fármacos antivirais (aciclovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir e tenovir) anfotericina B, imunossupressores como ciclosporina, ou tacrolimo e produtos de contraste de iodo. Se a combinação a ser usada for necessária, a função renal deve ser rigorosamente monitorada por exames laboratoriais apropriados.
O uso concomitante de gentamicina com potentes diuréticos, como ácido etacrínico ou furosemida, deve ser evitado, já que esses diuréticos por si só podem causar ototoxicidade. Além disso, quando administrados por via intravenosa, os diuréticos podem aumentar a toxicidade dos aminoglicosídeos, porque alteram sua concentração no soro e tecidos.
Foi relatado aumento de nefrotoxicidade após administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e algumas cefalosporinas.
Foram relatados bloqueio neuromuscular e parada respiratória em gatos tratados com altas doses de gentamicina (40mg).
Os antibióticos neurotóxicos e nefrotóxicos podem ser absorvidos em quantidades significativas da superfície do corpo após irrigação ou aplicação local. O efeito tóxico potencial de antibióticos administrados neste uso deve ser considerado.
A possibilidade desse fenômeno ocorrer em humanos deve ser considerada se a gentamicina for administrada por qualquer via em pacientes recebendo bloqueadores neuromusculares, tais como succinilcolina, tubocurarina ou decametônio; anestésicos ou transfusões maciças de sangue anticoagulado por citrato. Se ocorrer o bloqueio neuromuscular, sais de cálcio podem reverter esse fenômeno.

9716
Fls
Proc Nº 02
Ass

FRESENIUS KABI

A associação in vitro de aminoglicosídeos com antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar em uma inativação mútua significativa. Mesmo quando um aminoglicosídeo e uma penicilina são administrados separadamente por diferentes vias de administração, foi relatada redução na meia-vida plasmática ou dos níveis séricos do aminoglicosídeo em pacientes com disfunção renal e em alguns pacientes com a função renal normal. Foi relatada redução na meia-vida plasmática da gentamicina em pacientes com insuficiência renal grave que receberam carbenicilina concomitantemente com a gentamicina. Geralmente, tal inativação do aminoglicosídeo é clinicamente significativa somente em pacientes com a função renal seriamente prejudicada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gentamicin (sulfato de gentamicina) deve ser mantido na sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Gentamicin (sulfato de gentamicina) têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após diluição, as soluções são estáveis em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 2 horas.

Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.
Gentamicin (sulfato de gentamicina) apresenta-se como solução injetável, estéril, límpida, incolor a levemente amarelada. Após diluição, a solução apresenta-se límpida e incolor, sem formação de espuma.

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 medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.

Posologia
Administração intramuscular:

Pacientes com a função renal normal
Adultos (para concentração de 80 mg/2ml): para pacientes com função renal normal e infecções graves, a dose indicada é de 3 mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas ou em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Uma administração simplificada para pacientes adultos com mais de 60 kg é a de 80 mg, 3 vezes por dia, ou 120 mg, a cada 12 horas. Para adultos pesando 60 kg ou menos, 60 mg, 3 vezes por dia. Para adultos muito pequenos ou muito grandes, a dose deve ser calculada em mg/kg de massa corpórea magra.
Em doenças com risco de vida, podem-se utilizar doses de até 5 mg/kg/dia, divididas em três tomadas iguais a cada 8 horas, ou quatro tomadas iguais a cada 6 horas. Essa dose deve ser reajustada para 3 mg/kg/dia tão logo a evolução clínica assim o indicar.
Para infecções sistêmicas ou urinárias de gravidade moderada, quando o agente é, provavelmente, muito sensível, pode-se considerar a dose de 2 mg/kg/dia dividida em duas tomadas iguais a cada 12 horas ou em uma dose única diária. Essa dose deve ser reajustada para 3 mg/kg/dia, caso não haja melhora rápida.
A gentamicina é altamente concentrada na urina e no tecido renal. Em pacientes com infecção urinária, crônica ou repetida, e sem evidência de insuficiência renal, Gentamicin (sulfato de gentamicina) poderá ser administrado intramuscularmente em doses de 160 mg uma vez por dia, durante 7-10 dias. Para adultos com peso abaixo de 50 kg, a dose diária deverá ser de 3,0 mg/kg de peso corporal.

Prematuros ou recém-nascidos a terno, com um semana de vida ou menos (para concentração de 20 mg/ml e 40 mg/ml): 5 a 6 mg/Kg/dia (2,5 mg 3,0 mg/Kg administrados a cada 12 horas).

Lactentes e recém-nascidos com mais de uma semana (Para concentração de 20 mg/ml e 40 mg/ml): 7,5 mg/Kg/dia (2,5 mg/Kg administrados a cada 8 horas).

Crianças: 6 a 7,5 mg/kg/dia (2,0 a 2,5 mg/kg, administrados a cada 8 horas).
Em pacientes com mais de 20 kg ou em condições pediátricas que requerem uma dose única maior do que 20 mg/kg, Gentamicin (cloridrato de gentamicina) 40 mg/mL pode ser usada convenientemente.

Fls 9717
Proc. Nº 02[illegible]/23
FRESENIUS KABI
Ass

Pacientes com insuficiência renal

A dosagem deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. Sempre que possível, deve-se monitorar as concentrações séricas da gentamicina. Os esquemas posológicos não se constituem em recomendações rígidas, mas são fornecidos para auxiliar na estimativa da dose, quando não é possível obter as concentrações séricas da gentamicina. Um método utilizado para o ajuste da dose consiste em aumentar o intervalo entre a administração das doses habituais. Como a concentração sérica de creatinina apresenta uma alta correlação com a meia-vida sérica da gentamicina, esse teste laboratorial poderá servir de parâmetro para o ajuste do intervalo entre as doses.

Em adultos, o intervalo entre as doses (em horas) deverá ser calculado multiplicando o nível da creatinina sérica (mg/100 mL) por 8 (Tabela I). Por exemplo, um paciente pesando 60kg com um nível de creatinina sérica de 2 mg/100 mL deverá receber 60 mg (1 mg/kg) a cada 16 horas (2 mg/100 mL x 8). Essas orientações podem ser consideradas para o tratamento de lactentes e crianças com insuficiência renal grave.

TABELA I

Orientação para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (intervalo de administração entre as doses habituais é prolongado)

Peso corpóreo de adultos	Dose	Depuração de creatinina (mL/min)	Creatinina (mg/100mL)	Nível sérico de nitrogênio e ureia (mg/100mL)	Frequência de administração
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	Acima de 70	< 1,4	< 18	A cada 8 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	35 – 70	1,4 – 1,9	18 – 29	A cada 12 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	24 – 34	2,0 – 2,8	30 – 39	A cada 18 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	16 – 23	2,9 – 3,7	40 – 49	A cada 24 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	10 – 15	3,8 – 5,3	50 – 74	A cada 36 horas
Acima de 60Kg	80mg (2mL)	5 – 9	5,4 – 7,2	75 – 100	A cada 48 horas
60Kg ou menos	60mg (1,5mL)	Conforme descrito acima			

Em pacientes com infecção sistêmica grave e insuficiência renal, é aconselhável a administração do antibiótico com mais frequência, mas em doses menores. Nesses indivíduos, devem-se determinar as concentrações séricas de gentamicina para se obter concentrações adequadas, mas não excessivas. Durante o tratamento a concentração sérica deverá ser medida intermitentemente para que se obtenha uma orientação para o ajuste da dose. Após a dose inicial usual, pode-se fazer um cálculo aproximado para se determinar a dose reduzida, que deverá ser administrada em intervalos de 8 horas, dividindo-se a dose normalmente recomendada pelo nível de creatinina no soro (Tabela II).

Por exemplo, após a dose inicial deve-se calcular a próxima dose, dividindo-se a dose habitualmente recomendada pela creatinina sérica. Portanto, um paciente com 60 kg e creatinina sérica de 2,0 mg/100mL deve receber 30 mg a cada 8 horas (60 mg dividido por 2), e um paciente pediátrico pesando 10Kg com um nível de creatinina de 2 mg/100mL que receberia normalmente uma dose inicial de 20 mg (2 mg/Kg) pode-se administrar então 10 mg a cada 8 horas (20 mg dividido por 2). Deve-se notar que o status da função renal pode ser alterado durante o curso do processo infeccioso.

É importante reconhecer que, com a deterioração da função renal, pode-se necessitar de uma redução maior na dose do que o especificado nas orientações para pacientes com a função renal alterada estável.

TABELA II

Orientação para ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (redução da dose em intervalos de 8 horas após a dose inicial habitual)

Creatinina sérica (mg/100mL)	Depuração de creatinina (mL/min/1,73m²)	Porcentagem da dose habitual
≤ 1,0	≥ 100	100
1,1 – 1,3	70 – 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2,0 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3,0	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4,0	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8,0	< 10	10

9718
Fls
Proc. Nº 025/2023
FRESENIUS KABI
Ass

Em pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise, a quantidade de gentamicina removida do sangue pode variar dependendo de diversos fatores, inclusive do método de diálise empregado. Uma hemodiálise de 6 horas pode reduzir as concentrações séricas de gentamicina em aproximadamente 50%. Uma sessão mais curta de diálise removerá menos fármaco. Em adultos (80 mg/2ml) a dose recomendada ao final de cada período de diálise é de 1 a 1,7 mg/kg, dependendo da gravidade da infecção. Em crianças a dose recomendada ao final de cada período de diálise é de 2 a 2,5 mg/kg, dependendo da gravidade da infecção. A eliminação de antibióticos aminoglicosídeos pode, também, se realizar através de diálise peritoneal, mas em menor proporção do que por hemodiálise.
Uma variedade de métodos está disponível para medir a concentração da gentamicina nos fluidos corporais; estes incluem técnicas microbiológicas, enzimáticas, cromatografia líquida e radioimunoensaio.

Administração intravenosa
A administração intravenosa será recomendada na septicemia, choque e circunstâncias em que a via intramuscular não for praticável. Pode, também, ser a via de administração preferida para alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios hematológicos, queimaduras graves ou para os pacientes com massa muscular reduzida.
Para a administração intravenosa em adultos, uma dose única de Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser diluída em 50 ml a 200 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou em solução de dextrose em água a 5%; em lactentes e crianças, o volume de diluente pode ser menor. A solução pode ser infundida por um período de meia hora a duas horas.
Em certas circunstâncias, a dose única de Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser administrada diretamente na veia ou na borracha do equipo, lentamente, por um período de 2 a 3 minutos.

Administração subconjuntival e subcapsular (cápsula de Tenon)
Clinicamente, Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser utilizado por via subconjuntival com segurança nas infecções bacterianas oculares profundas e graves causadas por micro-organismos sensíveis. Também, pode ser usada eficazmente em associação com penicilina antes e depois de cirurgias oculares, sempre que houver presença ou suspeita de infecção bacteriana. Tais administrações devem ser feitas exclusivamente por profissionais treinados. A dose usual de gentamicina varia de 10 a 20 mg, dependendo da gravidade do caso. Gentamicin (sulfato de gentamicina) 40 mg/mL, ou mais, deve ser usado devido ao volume necessário para administrar essas doses. A dose apropriada é aplicada com uma seringa tuberculínica (de 1 mL) e agulha de calibre 27 – 30, em condições assépticas, por via subconjuntival ou dentro da cápsula de Tenon, após a instilação de um anestésico tópico. A dose pode ser repetida 24 horas depois, se necessário.

Terapia inalatória
A terapia inalatória é adjuvante da sistêmica nas infecções pulmonares graves por nebulização ou instilação intratraqueal.
- 80 mg/2ml (Uso Adulto e Pediátrico): A dose habitual é de 20 a 40 mg a cada 8 a 12 horas, diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% para um volume aproximado de 2 mL.
- 40 mg/ml e 20 mg/ml (Uso Pediátrico): A dose habitual é de 15 a 30 mg a cada 8 a 12 horas, diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% para um volume aproximado de 2 mL.

Adulto (80 mg/2ml): Regime de dose específica
Uretrite gonocócica masculina e feminina
Foi comprovado que Gentamicin (sulfato de gentamicina) em dose única intramuscular de 240 a 280 mg foi eficaz no tratamento da uretrite gonocócica (incluindo infecções por cepas resistentes à penicilina e a outros antibióticos) masculina e infecções gonocócicas envolvendo o trato genital inferior feminino. Se Gentamicin (sulfato de gentamicina) (40 mg/mL) for usado, recomenda-se que a metade da dose seja injetada em cada nádega. A administração deve ser em região glútea profunda.
Infecções urinárias
Os pacientes com infecções urinárias, especialmente crônicas e repetidas e sem evidência de insuficiência renal, podem ser tratados com uma dose única diária de 160 mg de gentamicina administrada por via intramuscular durante 7 a 10 dias. Para essa indicação, há uma apresentação disponível de 1 ampola de 2 mL contendo 160 mg. Para adultos que pesam menos de 50 kg, a dose única diária é de 3,0 mg/kg de peso corporal.

Terapia concomitante
Em combinação com outros antibióticos, a dose de Gentamicin (sulfato de gentamicina) não deverá ser reduzida.

Modo De Usar
Gentamicin (sulfato de gentamicina) pode ser aplicado por via intramuscular, intravenosa, subconjuntival ou subcapsular (cápsula de Tenon), nebulização ou instilação intratraqueal direta. A dose recomendada para via intravenosa e intramuscular é idêntica.
Antes do tratamento, deve-se determinar o peso corporal do paciente para calcular a dose correta. A dose do aminoglicosídeo em pacientes obesos deverá se basear na massa corporal magra estimada.

Fls 9719
Proc. Nº 02[illegible]2023
FRESENIUS KABI Ass

Gentamicin (sulfato de gentamicina) não deve ser misturado com outros medicamentos. Aplique-o em separado, de acordo com a via de administração e o esquema posológico recomendados.
Devem-se medir as concentrações séricas máximas e residuais de gentamicina a fim de não ultrapassar as concentrações adequadas.
Com 2 a 3 doses diárias intravenosas ou intramusculares de Gentamicin (sulfato de gentamicina), a concentração máxima medida 30 minutos a uma hora após a administração situa-se na faixa de 4 a 6 mcg/mL. Com a administração de uma dose única diária podem ocorrer, transitoriamente, concentrações máximas altas. Com qualquer esquema, a dosagem deve ser ajustada para se evitar concentrações acima de 12 mcg/mL por períodos prolongados. Também, devem-se evitar níveis séricos residuais acima de 2 mcg/mL, imediatamente antes da próxima dose. A determinação de uma concentração sérica adequada num paciente deve levar em conta a sensibilidade do agente causal, gravidade da infecção e o estado imunológico do paciente. Normalmente, a duração do tratamento para todos os pacientes é de 7 a 10 dias. Em infecções complicadas, recomenda-se tratamento mais prolongado. Nesses casos, recomenda-se avaliar regularmente as funções renal, auditiva e vestibular, uma vez que é mais provável a ocorrência de toxicidade com tratamentos acima de 10 dias. As doses devem ser reduzidas quando clinicamente indicado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nefrotoxicidade
Os efeitos nefrotóxicos, como demonstrado pela presença de cilindros, células ou proteínas na urina ou pelo levantamento de BUN, NPN, creatinina sérica e oligúria, têm sido relatados. Estes efeitos ocorrem mais frequentemente em pacientes com antecedentes de insuficiência renal e nos tratados durante longos períodos ou com doses mais altas que as recomendadas.
Pacientes idosos e pediátricos podem estar particularmente em risco, e é aconselhável observação clinica monitorada.
Avaliação periódica da função renal e eletrólitos séricos é aconselhável para pacientes que receberam terapia prolongada (acima de 7 a 10 dias) com Gentamicin (sulfato de gentamicina) ou que foram tratados com doses acima da dose recomendada de acordo com idade, peso, ou função renal estimada.

Neurotoxicidade
Foram relatados efeitos adversos sobre os ramos vestibular e auditivo do oitavo par craniano, principalmente em pacientes com alteração da função renal ou nos que fazem uso de altas doses e/ou que se submetem a tratamentos prolongados.
Esses sintomas incluem tontura, vertigem, tinido, ataxia, sensação de ruído nos ouvidos e perda de audição. A perda de audição manifesta-se inicialmente pela diminuição da audição aos sons de alta tonalidade, e podem ser irreversíveis. Como com outros aminoglicosídeos, as anormalidades vestibulares também podem ser irreversíveis. Outros fatores que podem aumentar o risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos incluem: desidratação, administração concomitante com ácido etacrínico ou furosemida, ou exposição prévia a outros fármacos ototóxicos. Também foram relatados formigamento na pele, espasmos musculares, convulsões e uma síndrome similar à miastenia gravis.
Outras reações adversas possivelmente relacionadas à gentamicina incluem: depressão respiratória, letargia, confusão, depressão, distúrbios visuais, diminuição do apetite, perda de peso, hipotensão e hipertensão; erupções cutâneas, prurido, urticária, ardor generalizado, edema laríngeo, reações anafilactoides, febre, cefaleia; náusea, vômito, aumento da salivação, estomatite; púrpura, pseudotumor cerebral, síndrome orgânica cerebral aguda, fibrose pulmonar, alopecia, dores articulares, hepatomegalia transitória e esplenomegalia. Muito raramente foi relatada anafilaxia.
Embora a tolerância local à Gentamicin (sulfato de gentamicina) geralmente seja excelente, foi relatada, ocasionalmente, dor no local da injeção.
Raramente, têm-se observado atrofia cutânea ou necrose - sugestivas de irritação local.

Alterações em testes laboratoriais
As anormalidades nos exames laboratoriais, possivelmente relacionadas com a gentamicina, incluem: elevação das transaminases séricas [ALT (TGP), AST (TGO)] e aumento da desidrogenase lática no soro (DHL) e da bilirrubina; diminuição do cálcio, magnésio, sódio e potássio séricos; anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose transitória, eosinofilia; aumento ou diminuição do número de reticulócitos; e trombocitopenia. Embora as anormalidades nos exames clínicos laboratoriais possam ser achados isolados, elas podem se associar a sinais e sintomas clínicamente relacionados.
Foram relatadas tardiamente atrofia subcutânea ou necrose gordurosa, sugerindo irritação local.

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

10. SUPERDOSE
Podem ocorrer as reações adversas descritas para a gentamicina (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Em casos de superdose ou reações tóxicas, a hemodiálise pode ajudar a retirar a gentamicina do sangue. Com a diálise peritoneal, a proporção é consideravelmente menor à obtida por hemodiálise.

Fls 9720
Proc. Nº 02[illegible]2023
FRESENIUS KABI
Ass.

Em recém-nascidos deve-se considerar a possibilidade de realizar exsanguíneotransfusão. Procedimentos desse tipo são de particular importância em pacientes com insuficiência renal.

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

Registro MS 1.0041.0210

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis-GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME –20001196V03

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para 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
13/04/2021	-----	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	10/09/2020	3075107/20-1	1995 SIMILAR - Solicitação De Transferência De Titularidade De Registro (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	14/12/2020	DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
26/01/2018	0066183/18-0	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Renotificação para disponibilização das bulas no Bulário eletrônico, conforme Fale Conosco, protocolo 2017813691.	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
19/07/2017	1494797/17-8	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR. - DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
29/10/2015	0952003/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	NA	NA	NA	NA	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 9721

FRESENIUS KABI

29/10/2015	0951538/15-1	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO - ONDE, COMO E POR - QUANTO TEMPO POSSO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
11/12/2014	1111663/14-3	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
07/08/2014	0642798/14-7	10457 - Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VP	20MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 1ML; 40MG/ML CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 9722
Proc. Nº
Ass

Fls 9723
Proc. Nº 02...23
Ass

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ISOFARMA – SOLUÇÃO DE GLICONATO DE CÁLCIO 10%

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO

97,9 mg/mL

Fls 9724
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Isofarma - solução de gliconato de cálcio 10%

gliconato de cálcio

isofarma

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão de gliconato de cálcio 97,9 mg/mL. Caixa contendo 200 ampolas plásticas com 10 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
gliconato de cálcio 10%
Cada mL contém:
gliconato de cálcio (D.C.B. 04478)..... 97,9 mg
Excipiente: sacarato de cálcio e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:
cálcio..... 465 mEq/L

Osmolaridade..... 683 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

É indicado no tratamento dos estados agudos de hipocalcemia (como tetania neonatal); na tetania resultante de insuficiência de paratormônio ou de vitamina D, na alcalose e na prevenção de hipocalcemia durante ou após transfusões.
Este medicamento também é indicado na preparação de soluções para diálise peritoneal ou hemodiálise como restaurador de eletrólitos e no tratamento da hiperpotassemia e no tratamento coadjuvante da hipermagnesia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Como objeto de estudo, a eficiência terapêutica do produto se faz consagrada e registrada no meio científico pelo uso e aplicação na prática da área farmacêutica, estando suas características inscritas e comprovadas pelo compêndio oficial de renome United States Pharmacopeia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cálcio é um elemento fundamental no organismo. Tem participação indispensável na formação dos ossos, na regulação da permeabilidade da membrana celular aos íons sódio e potássio e, consequentemente, na excitabilidade da membrana celular. Desempenha papel importante nos processos de transmissão nervosa, contração muscular, coagulação sanguínea (Fator IV), reações antígeno-anticorpo e de fixação do complemento, fagocitose, secreção e ação de enzimas e hormônios (amilase, catecolaminas), manutenção da contratilidade, ritmo e tonicidade do miocárdio. Ainda tem grande importância nos períodos de gestação, lactação e crescimento, juntamente com a vitamina D e fósforo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes sob medicação digitálica, portadores de cálculo renal e a indivíduos com hipercalcemia.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de administrar este medicamento, é indispensável:
- verificar o prazo de validade;
- não administrá-lo, se houver turvação, depósito ou violação do recipiente;
- deve evitar o extravasamento da solução durante a injeção intravenosa, devido ao risco de dor, erupção cutânea, rubor, descamação ou necrose de pele.

No caso de extravasamento, deve-se interromper imediatamente a infusão do medicamento instalado. Aspirar pela agulha o medicamento extravasado, quando possível. Medidas de suporte, como a realização de compressa quente, utilização de medicamentos e monitorização do paciente, devem ser adotadas.
Há relatos de que o uso deste medicamento envolve risco de uma alteração neurológica do paciente. Administrar este medicamento preferencialmente por infusão intravenosa, pois, por via intramuscular, frequentemente provoca abscesso. A administração intravenosa deve ser lenta para evitar transvasamento da veia e surgimento de sintomas como hiperemia de face ou vasodilatação periférica. Sais de cálcio devem ser administrados cautelosamente a pacientes com insuficiência renal ou cardíaca ou com sarcoidose; eles aumentam o efeito cardíaco dos digitálicos e podem causar intoxicações. Erro de diluição deste medicamento, com infusão de soluções excessivamente concentradas, pode acarretar: aumento da osmolaridade do plasma, sede, agitação, irritabilidade, letargia, tremores, podendo levar a convulsões, além de processo inflamatório da veia utilizada. Informar ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, pois não há segurança quanto ao uso do produto durante essa fase e na lactação. Só deve ser administrado a mulheres grávidas caso seja realmente necessário. Informar também se estiver amamentando. Não é conhecido se solução de Isofarma – solução de gliconato de cálcio 10% é excretada para o leite materno.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Evitar a administração deste medicamento com outros compostos de cálcio. Não combinar com outros fármacos, pois o cálcio é incompatível com vários desses fármacos. Solução de gliconato de cálcio 10% apresenta incompatibilidade com anfotericina B, cefalotina sódica, novobiocina sódica, cefamandol, cloridrato de dobutamina e tetraciclina. Com glicosídeos cardiotônicos: sinergismo; com tetraciclinas, inativação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Isofarma – solução de gliconato de cálcio 10% deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegida da umidade.

Fls: 9725
Proc. Nº 02.00023
Ass

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto Isofarma – solução de gliconato de cálcio 10% ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Este produto é frágil podendo sofrer avarias se colidido com materiais e estruturas perfuro cortantes ou impactos. Com o objetivo de manter a integridade do produto, as ampolas devem ser primordialmente armazenadas em caixa de acondicionamento de uso hospitalar, devidamente organizadas em posição vertical (com o bico da ampola sempre para cima) até o momento de sua dispensação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução límpida, incolor e isenta de partículas em suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
É administrado por infusão intravenosa lenta.
A administração deste medicamento deve ocorrer da seguinte forma:

Adultos
Como anti-hipocalcêmico ou restaurador de eletrólitos: 970 mg (4,72 mEq Ca^{+2}).
Para tratamento de hiperpotassemia e hipermagnesemia: 1 a 2 g (4,95 a 9,8 mEq Ca^{+2}).

Crianças
Como hipocalcêmico: 200 a 500 mg (0,98 a 2,4 mEq Ca^{+2} respectivamente) como dose única.

Idosos
Também pode ser utilizado por pacientes com mais de 65 anos de idade, desde que sejam observadas as precauções comuns ao mesmo.

MODO DE USAR

Após a abertura da ampola, descartar imediatamente o volume não utilizado.
Não trocar este medicamento com medicamentos diferentes e nem misturá-los. A troca pode ser fatal.

ATENÇÃO:
SEGUNDO A USP (UNITED STATES PHARMACOPEIA), A SOLUÇÃO DEVE ESTAR LÍMPIDA NO MOMENTO DO USO. SE HOUVER CRISTALIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, REDISSOLVER O PRECIPITADO EM ÁGUA MORNA DE ACORDO COM AS SEGUINTES INSTRUÇÕES:
- AQUECER A AMPOLA EM BANHO-MARIA ATÉ TORNAR A SOLUÇÃO LÍMPIDA E APROPRIADA PARA USO;
- ANTES DO USO, RESFRIAR À TEMPERATURA AMBIENTE.

Fls 9726
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

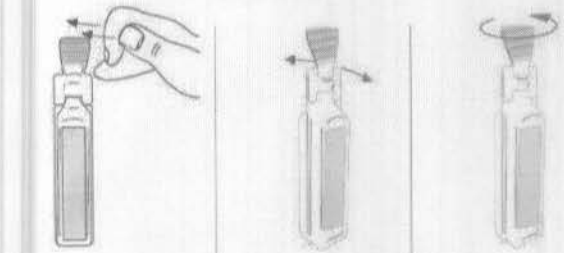
INSTRUÇÕES DE MANUSEIO PARA SEPARAÇÃO E ABERTURA DAS AMPOLAS - FORMATO 1



1. Segure as ampolas com os bicos voltados para baixo, posicionando a mão de forma a proteger os Twist-off.

2. Pressione com pequena força o polegar direito para frente (45°) e o esquerdo para trás (45°), separando as laterais das ampolas e os twist-off.

3.Continue o movimento contrário dos polegares até que ocorra a separação total.



1. Segure a ampola na posição vertical e dê leves batidas na parte superior.

2. Pressione o Twist-off para frente (45°) e para trás (45°).

3. Segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido anti-horário.

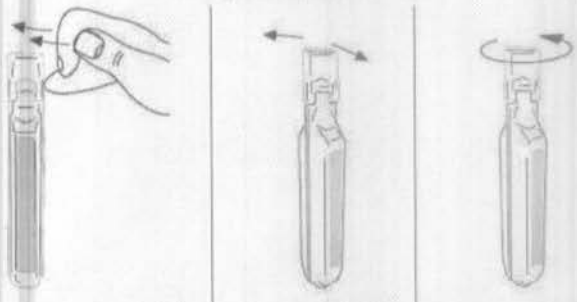
INSTRUÇÕES DE MANUSEIO PARA SEPARAÇÃO E ABERTURA DAS AMPOLAS - FORMATO 2



1. Segure as ampolas na posição vertical posicionando os dedos de forma a proteger os Twist-off.

2. Pressione com pequena força o polegar direito para frente (45°) e o esquerdo para trás (45°), separando as laterais das ampolas e os twist-off.

3.Continue o movimento contrário dos polegares até que ocorra a separação total.



1. Segure a ampola na posição vertical e dê leves batidas na parte superior.

2. Pressione o Twist-off para frente (45°) e para trás (45°).

3. Segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido anti-horário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Rubor cutâneo, *rash*, dor ou ardor podem indicar extravasamento da solução, que pode resultar em descamação ou necrose da pele.
- Aumento passageiro da pressão arterial, particularmente em pacientes idosos ou hipertensos, pode ocorrer durante a administração intravenosa de sais de cálcio.
- Ardor ou erupção no local da injeção, hipotensão, rubor, formigamento, síncope, sudorese, tontura.
- No caso de ocorrência da "Síndrome hipercalcêmica aguda" podem ocorrer debilidade, náuseas, sonolência e vômitos contínuos.

Fls 9727
Proc. Nº 02...2023
ASS

- Os sintomas iniciais da hipercalcemia incluem anorexia, boca seca, cefaleia, cansaço ou debilidade não habituais, cefaleia contínua, constipação grave, depressão mental, irritabilidade, sabor metálico e sede.
- Sintomas tardios da hipercalcemia incluem aumento da pressão arterial, confusão, sonolência. Também pode ocorrer o aumento da sensibilidade dos olhos e pele à luz.
- No caso da hipercalcemia grave, pode ser observado um encurtamento do intervalo QT.

Outros sintomas decorrentes da hipercalcemia: dor abdominal, fraqueza muscular, distúrbios mentais, nefrocalcinose, cálculo renal e, em casos severos, arritmias cardíacas e coma. Entretanto, o tratamento dessas reações adversas, como a hipercalcemia severa, pode ser realizado com a administração de cloreto de sódio por infusão intravenosa, para expandir o fluido extracelular. Pode-se administrar, junto ou logo após, furosemida ou outro diurético para aumentar a excreção do cálcio.

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

10. SUPERDOSE

Consultar imediatamente o médico se tiver utilizado este medicamento excessivamente e/ou apresentar quaisquer destes sinais de reações: náuseas, vômitos, anorexia, constipação e distúrbios mentais. Se as concentrações séricas de cálcio forem maiores que 12 mg/100 mL, adotar medidas imediatamente: fazer hidratação com cloreto de sódio 0,9% por infusão intravenosa, forçando a diurese para excretar o cálcio. Monitorar as concentrações séricas de potássio e magnésio com ECG e incluir a hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS. nº: 1.0311.0162
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO nº 5554

Fabricado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Eusébio – CE

Registrado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
CNPJ: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

HISTÓRICO BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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 da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
		10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** **9. REAÇÕES ADVERSAS**	VPS BU010/06	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML
29/09/2020	3330002/20-0	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2020	3330002/20-0	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2020	- Alteração no item **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** - Alteração do Responsável Técnico	VPS BU010/05	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML
30/07/2019	1908846/19-9	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	1908846/19-9	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	-Harmonização da forma farmacêutica conforme deliberação ANVISA; - Substituição da frase relativa ao NOTIVISA para o novo sistema: VIGIMED, conforme informativo da SINDUSFAMA (18/02/2019); - Inclusão do desenho "Formato 2" da forma de abertura da ampola. - Alteração do Responsável Técnico - Alteração dos dizeres legais -Ajuste no conteúdo eletrolítico	VPS BU010/04	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
28/12/2018	1216370/18-8	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2018	1216370/18-8	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2018	Inclusão de texto na bula nos itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e item **9. REAÇÕES ADVERSAS**, em atendimento ao ofício nº 1150693188/2018.	VPS BU010/03	100 MG/ML SOL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
17/12/2018	1185977/18-6	10454 ESPECÍFICO	28/03/2018	0240650/18-1	1877 - ESPECÍFICO -	17/09/2018	Alteração nos dizeres legais em função da transferência de	VPS BU010/02	100 MG/ML SOL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE

Fls 9728
Proc. Nº 02[illegible]23

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)		titularidade.		TRANS X 10 ML.
18/07/2017	1484877/17-5	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Retirada do site institucional; alteração da arte com novas instruções de manuseio para separação e abertura das ampolas e inclusão de informação em "cuidados de armazenamento do medicamento".	VPS BU010/01	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML.
13/12/2013	1051174/13-1	10461 ESPECÍFICO Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VPS BU010/00	TODAS
20/07/2010	591265/10-2	10273 ESPECÍFICO Alteração de Texto de Bula (que não possui bula padrão) Adequação à RDC nº 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC nº 47/2009	VPS	TODAS

Fls: 9729
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

Fls 9730
Proc. Nº 02[illegible]/23
Ass.

SOLUÇÃO DE GLICOSE 25% E 50%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA.
Solução Injetável
250mg/mL e 500mg/mL

Fls 9731
Proc. Nº 02
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
SOLUÇÃO DE GLICOSE 25% e 50%

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL.
Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Glicose 25%
glicose.....25 g
água para injeção q.s.p.....100 mL
OSMOLARIDADE.....1388 mOsmol/L

Glicose 50%
glicose.....50 g
água para injeção q.s.p.....100 mL
OSMOLARIDADE.....2775 mOsmol/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
As soluções de glicose, são indicadas em casos de desidratação, reposição calórica, nas hipoglicemias e como veículo para diluição de medicamentos compatíveis.
As soluções de glicose 25% e 50%, por serem hiperosmóticas, são usadas geralmente como uma fonte de carboidratos. Desta maneira, a glicose é a fonte preferida de carboidratos em regimes parenterais de nutrição, sendo frequentemente usada também em soluções de reidratação para prevenção e/ou tratamento da desidratação, ocasionada pela diarreia.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
As soluções injetáveis de glicose são estéreis e apirogênicas e usadas no restabelecimento de fluido e suprimento calórico.
A glicose é um nutriente facilmente metabolizado pelo organismo para fornecimento de energia, dispensando em alguns casos o uso de lipídios e proteínas como fontes de energia, evitando, assim, acidose e cetose resultantes de seus metabolismos. A solução de glicose é útil como fonte de água e calorias e é capaz de induzir diurese dependendo das condições clínicas do paciente.
A glicose é metabolizada através do ácido pirúvico ou lático em dióxido de carbono e água com liberação de energia. A glicose é usada, distribuída e estocada nos tecidos. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, sendo a mesma a principal fonte de energia no metabolismo celular. Uma vez dentro da célula, a glicose é prontamente fosforilada, formando a glicose -6-fosfato, que logo se polimeriza em glicogênio, ou é catabolizada. A glicose pode ainda ser convertida em gordura, através da Acetil-CoA. Requer, por isso, constante equilíbrio entre as necessidades metabólicas do organismo e sua oferta.
A glicose atinge o seu pico plasmático 40 minutos após sua administração em pacientes hipoglicêmicos.

3. CONTRAINDICAÇÕES
As soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.
O uso da solução de glicose é contraindicado nas seguintes situações: hiperhidratação, hiperglicemia, diabetes, acidose, desidratação hipotônica e hipocalemia. O uso de solução de glicose hipertônica (concentração acima de 5% de glicose) é contraindicado em pacientes com hemorragia intracraniana ou intra-espinhal, *delirium tremens* em pacientes desidratados, síndrome de má absorção glicose-galactose e aos pacientes com hipersensibilidade aos produtos do milho.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Deve-se considerar para fins de administração, dados clínicos e laboratoriais, como níveis glicêmicos e glicosúria. Outro aspecto refere-se à suspensão abrupta de tratamentos prolongados, condição em que se elevam os níveis de insulina circulante, podendo desencadear uma hipoglicemia momentânea pós-suspensão. Deve-se ter cuidado também com a administração prolongada ou a infusão rápida de grandes volumes de soluções isosmóticas, devido a possível ocorrência de edema pulmonar, hipopotassemia, hiperidratação e intoxicação hídrica, ocasionados pelo aumento do volume do líquido extracelular. A monitoração frequente de concentrações de glicose, de eletrólitos particularmente de potássio no plasma faz-se necessário antes, durante e após a administração da solução de glicose.
A solução de glicose não deve ser usada como diluente para o sangue, pois causa aglutinação dos eritrócitos e, provavelmente, hemólise.
Da mesma maneira, as soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.
A monitoração frequente de concentrações de glicose no plasma é necessária quando a glicose intravenosa é administrada em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer porque aumenta o risco de hiperglicemia/hipoglicemia.
A administração excessiva ou rápida da solução de glicose neste tipo de paciente pode causar aumento da osmolaridade do soro e uma possível hemorragia intracerebral.
Agir com precaução no fornecimento de carboidratos na presença de acidose por lactato, e também nos pacientes com hipervolemia, insuficiência renal, obstrução do intervalo urinário ou descompensação cardíaca eminente.
As soluções injetáveis de glicose devem ser usadas com cuidado em pacientes com *diabetes mellitus* subclínica ou evidente, ou intolerância a carboidratos, bem como em lactentes de mães diabéticas.
A administração de soluções de glicose deve ser realizada com cautela em pacientes diabéticos, pois uma infusão rápida pode causar hiperglicemia, assim como em pacientes malnutridos com deficiência de tiamina, intolerância a carboidratos, septicemia. A

Fls 9732
Proc. Nº 02/2023
Ass

administração intravenosa da glicose aos pacientes com deficiência de tiamina e outras vitaminas do complexo B pode precipitar o desenvolvimento da encefalopatia de Wernicke.
As soluções de glicose não devem ser administradas em pacientes com insuficiência renal e após ataque isquêmico.

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

As soluções de glicose são usadas geralmente como líquidos de hidratação e como veículos para outras drogas. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com injeções de glicose.
Também não há fundamentação científica conclusiva de que as injeções de glicose causem dano fetal quando administradas a uma mulher grávida ou afetem a capacidade de reprodução.
Portanto, as injeções de glicose devem ser dadas às gestantes somente se realmente necessário.
Estudos verificaram que quando administrada durante o trabalho de parto, a carga de glicose da mãe pode conduzir no feto, à hipoglicemia, à hiperinsulinemia, e à acidose fetal, com hipoglicemia neonatal subsequente e icterícia. Outros estudos não encontraram nenhuma evidência de tal efeito, especialmente se o feto é bem oxigenado, e relataram que o número dos pacientes incluídos em tais relatórios foi frequentemente pequeno e os critérios de seleção não homogêneos.

Uso em crianças, idosos e outros grupos de risco
Uso pediátrico

Um estudo placebo-controlado realizado em mulheres saudáveis, que se encontravam em estágio final de gestação, verificou que a administração de 100g de glicose uma hora antes da gestação, não provocou nenhum efeito adverso nos níveis de ácido-base do feto. Os fetos com malformação foram excluídos.
Entretanto, os autores advertiram que, em concentrações de glicose mais elevadas na mãe (como pode ser encontrado em grávidas diabéticas), mudanças consistentes na acidose metabólica fetal, podem ocorrer, e que o teste da tolerância da glicose pode também ser perigoso aos fetos com retardo no crescimento.
O cuidado deve ser exercitado no tratamento dos neonatos, especialmente os neonatos precoces, cuja função renal pode ser imatura e cuja habilidade de excretar cargas do líquido e do soluto pode estar limitada.

Uso geriátrico
No geral, a seleção da dose para um paciente idoso deverá ser mais criteriosa. Sabe-se que estas drogas são excretadas substancialmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas das soluções de glicose pode ser maior nos pacientes com função renal comprometida. Os pacientes idosos são mais prováveis de ter função renal diminuída, por isso, cuidado deve ser tomado na seleção da dose, e pode ser útil monitorar a função renal.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas interações medicamentosas até o momento.
Para minimizar o risco de possíveis incompatibilidades da mistura das soluções de glicose com outras medicações que possam ser prescritas, deve ser verificada a presença de turbidez ou precipitação imediatamente após a mistura, antes e durante a administração.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A solução de Glicose é uma solução límpida, incolor, estéril, apirogênica e isenta de partículas em suspensão.
A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser evitada. Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a Data de Fabricação.

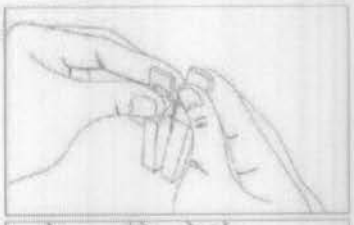
Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Este medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura da ampola.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
MODO DE USAR
A solução é acondicionada em ampolas de plástico transparente para administração intravenosa.
A dosagem a ser utilizada deve ser determinada pelo 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. Verificar se existem na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária com firmeza.
Não utilizar se a solução estiver turva, se contiver precipitado, se apresentar vazamentos e/ou se tiver sido violada.

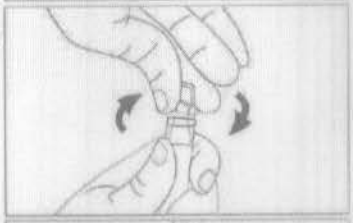
O produto solução injetável de glicose é uma solução estéril e apirogênica, logo, não proceda em hipótese alguma a guarda e/ou conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

Fls 9733
Proc. Nº 025/2023
Ass

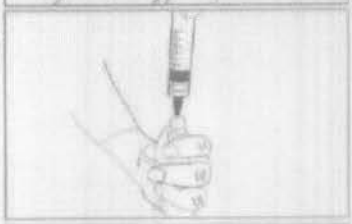
Para abrir:

1. 

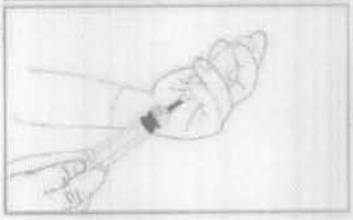
-Segure as ampolas, na posição vertical, com as duas mãos e separe-as cuidadosamente a partir da parte superior da ampola conforme figura 1. Após destacar a ampola, mantenha-a na posição vertical e dê leves batidas na parte superior a fim de retirar uma pequena quantidade de líquido que fica nesta região.

2. 

-Mantenha a ampola na posição vertical e dobre o gargalo para frente e para trás, em movimento contínuo. Em seguida, segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido horário até abertura da ampola plástica conforme figura 2.

3. 

-Introduza a agulha da seringa a ser utilizada na abertura da ampola conforme figura 3.

4. 

-Inverta a ampola plástica e aspire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente conforme figura 4. Remova a ampola da seringa e mantenha o seu êmbolo puxado.

POSOLOGIA

O preparo e administração da Solução Parenteral deve 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 dose de glicose é variável e dependente das necessidades do paciente. As concentrações de glicose no plasma devem ser monitoradas, a taxa máxima que pode ser infundida sem causar glicosúria é 0,5g/Kg de peso corporal/hora.
O uso da solução de glicose é indicado para correção de hipoglicemia infantil, podendo ser utilizada em nutrição parenteral em crianças.
A dose e a taxa de infusão intravenosa de glicose devem ser selecionadas com cuidado em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer porque aumenta o risco de hiperglicemia/hipoglicemia.
A avaliação clínica e as determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças em concentrações da glicose e do eletrólito do sangue, e o balanço do líquido e de eletrólitos durante a terapia parenteral prolongada ou sempre que a condição do paciente permitir tal avaliação.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipovolemia.
Também pode ocorrer aumento da pressão arterial em pacientes já hipertensos, confusão mental, inconsistência, insuficiência cardíaca congestiva, edema, aumento do volume sanguíneo, glicosúria e diurese osmótica.
Se ocorrer reação adversa, suspender a infusão, avaliar o paciente, aplicar terapêutica corretiva apropriada e guardar o restante da solução para posterior investigação, se necessário.
Algumas destas reações podem ser devido aos produtos de degradação presentes após autoclavação. A infusão intravenosa pode conduzir ao desenvolvimento de distúrbios líquidos e eletrólitos incluindo a hipocalemia, o hipomagnesemia, e a hipofosfatemia.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/ hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. SUPERDOSE

A infusão de grandes volumes da solução de glicose pode causar hipervolemia, resultando em diluições eletrolíticas do soro, estados congestivos e edemas pulmonares. A infusão muito rápida de glicose pode causar distúrbios neurológicos como depressão e coma, devidos aos fenômenos de hiperosmolaridade, principalmente em portadores de nefropatias crônicas. Nestes casos, instalar terapia de apoio, conforme as necessidades.
Nas doses usuais indicadas pelo médico não há relatos de superdosagem, exceto em pacientes diabéticos com intolerância a glicose.
Num evento de sobrecarga de fluidos ou solutos durante a terapia parenteral, reavalie as condições do paciente e institua o tratamento corretivo apropriado.

Fls 9734
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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

DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850009
Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes - CRF-CE nº 2797

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira

SAC: 0800-2802828

Uso restrito a Hospitais.
Venda sob prescrição médica.

BU001-PR.b

Fls 9735
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
11/06/2014	0464201145	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.
17/09/2014	0774736145	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações-Adequação ao vocabulário controlado.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.
-	-	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento? 7. Posologia e modo de usar. Inclusão da figura de orientação para manuseio da ampola.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.

Fls 9736
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Farmace

SOLUÇÃO DE GLICOSE 5% E 10%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA.

Solução Injetável

50 mg/mL e 100 mg/mL

9737
Fls
Proc. Nº 025/2023
Farmácia

NOME DO PRODUTO
SOLUÇÃO DE GLICOSE 5% E 10% (solução injetável de dextrose 5% e 10%)

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 60 frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 100 mL.
Caixa com 50 frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 250 mL.
Caixa com 24 frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 500 mL.
Caixa com 12 frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 1000 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

glicose 5%
Cada mL da solução contém:
glicose anidra* ..... 50 mg*
água para injeção q.s.p ..... 1 mL
* Equivalente a 55 mg de glicose monoidratada

Conteúdo calórico ..... 170 Kcal/L

OSMOLARIDADE ..... 252 mOsm/L
pH ..... 3,2 – 6,5

glicose 10%
Cada mL da solução contém:
glicose anidra* ..... 100 mg*
água para injeção q.s.p ..... 1 mL
*Equivalente a 110 mg de glicose monoidratada

Conteúdo calórico ..... 340 Kcal/L

OSMOLARIDADE ..... 505 mOsm/L
pH ..... 3,2 – 6,5

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
As soluções injetáveis de glicose nas concentrações de 5% e 10% são indicadas como fonte de água, calorias e diurese osmótica. As soluções de glicose de 5 a 10% são indicadas em casos de desidratação, reposição calórica, nas hipoglicemias e como veículo para diluição de medicamentos compatíveis.

A solução de glicose 5% é frequentemente a concentração empregada na depleção de fluido, sendo usualmente administrada através de uma veia periférica. Já as soluções de glicose de concentrações mais elevadas, como a glicose 10%, por serem hiperosmóticas, são usadas geralmente como uma fonte de carboidratos. Desta maneira, a glicose é a fonte preferida de carboidratos em regimes parenterais de nutrição, sendo frequentemente usada também em soluções de reidratação para prevenção e/ou tratamento da desidratação, ocasionada pela diarreia.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
As soluções injetáveis de glicose são estéreis e apirogênicas e usadas no restabelecimento de fluido e suprimento calórico.

A glicose é um nutriente facilmente metabolizado pelo organismo para fornecimento de energia, dispensando em alguns casos o uso de lipídios e proteínas como fontes de energia, evitando, assim, acidose e cetose resultantes de seus metabolismos. A solução de glicose é útil como fonte de água e calorias e é capaz de induzir diurese dependendo das condições clínicas do paciente. As soluções de glicose em concentrações isotônicas (solução parenteral de glicose 5%) são adequadas para manutenção das necessidades de água quando o sódio não é necessário ou deve ser evitado.

A glicose é metabolizada através do ácido pirúvico ou lático em dióxido de carbono e água com liberação de energia. A glicose é usada, distribuída e estocada nos tecidos. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, sendo a mesma a principal fonte de energia no metabolismo celular. Uma vez dentro da célula, a glicose é prontamente fosforilada, formando a glicose -6-fosfato, que logo se polimeriza em glicogênio, ou é catabolizada. A glicose pode ainda ser convertida em gordura, através da Acetil-CoA. Requer, por isso, constante equilíbrio entre as necessidades metabólicas do organismo e a sua oferta.
A glicose atinge o seu pico plasmático 40 minutos após sua administração em pacientes hipoglicêmicos.

3. CONTRAINDICAÇÕES
As soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.

O uso da solução de glicose é contraindicado nas seguintes situações: hiper-hidratação, hiperglicemia, diabetes, acidose, desidratação hipotônica e hipocalemia.

Fls 9738
Proc. Nº 025/2023

O uso de solução de glicose hipertônica (concentração acima de 5% de glicose) é contraindicado em pacientes com hemorragia intracraniana ou intraespinhal, *delirium tremens* em pacientes desidratados, síndrome de má absorção glicose-galactose e pacientes com hipersensibilidade aos produtos do milho.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Deve considerar para fins de administração, dados clínicos e laboratoriais, como níveis glicêmicos e glicosúria. Outro aspecto refere-se à suspensão abrupta de tratamentos prolongados, condição em que se elevam os níveis de insulina circulante, podendo desencadear uma hipoglicemia momentânea pós-suspensão. Deve ter cuidado também com a administração prolongada ou a infusão rápida de grandes volumes de soluções isosmóticas, devido a possível ocorrência de edema pulmonar, hipopotassemia, hiper-hidratação e intoxicação hídrica, ocasionados pelo aumento do volume do líquido extracelular. A monitoração frequente de concentrações de glicose, de eletrólitos particularmente de potássio no plasma faz-se necessário antes, durante e após a administração da solução de glicose.

A solução de glicose não deve ser usada como solubilizante para o sangue, pois causa aglutinação dos eritrócitos e, provavelmente, hemólise. Da mesma maneira, as soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido da possibilidade de coagulação.

A monitoração frequente de concentrações de glicose no plasma é necessária quando a glicose intravenosa é administrada em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer devido ao risco aumentado de hiperglicemia/hipoglicemia.

A administração excessiva ou rápida da solução de glicose neste tipo de paciente pode causar aumento da osmolaridade do soro e uma possível hemorragia intracerebral.

Agir com precaução no fornecimento de carboidratos na presença de acidose por lactato, e também nos pacientes com hipervolemia, insuficiência renal, obstrução do intervalo urinário ou descompensação cardíaca eminente.

As soluções injetáveis de glicose devem ser usadas com cuidado em pacientes com *Diabetes mellitus* subclínica ou evidente, ou intolerância a carboidratos, bem como em lactentes de mães diabéticas.

A administração de soluções de glicose deve ser realizada com cautela em pacientes diabéticos, pois uma infusão rápida pode causar hiperglicemia, assim como em pacientes mal nutridos com deficiência de tiamina, intolerância a carboidratos, septicemia. A administração intravenosa da glicose aos pacientes com deficiência de tiamina e outras vitaminas do complexo B pode precipitar o desenvolvimento da encefalopatia de Wernicke.

As soluções de glicose não devem ser administradas em pacientes com insuficiência renal e após ataque isquêmico.

Gravidez: categoria C.
Não foram efetuados estudos de reprodução animal com solução de glicose 5% e 10%. Também não se sabe se a solução de glicose 5% e 10% pode causar dano ao feto quando administrada a uma mulher grávida. Administrar somente se claramente necessário.

Estudos verificaram que quando administrada durante o trabalho de parto, a carga de glicose da mãe pode conduzir no feto, à hiperglicemia, à hiperinsulinemia, e à acidose fetal, com hipoglicemia neonatal subsequente e icterícia. Outros estudos não encontraram nenhuma evidência de tal efeito, especialmente se o feto é bem oxigenado, e relataram que o número dos pacientes incluídos em tais relatórios foi frequentemente pequeno e os critérios de seleção não homogêneos.

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
Uso pediátrico
Em estudo placebo-controlado realizado em mulheres saudáveis, que se encontravam em estágio final de gestação, verificou-se que a administração de 100 g de glicose uma hora antes do fim da gestação, não provocou nenhum efeito adverso nos níveis ácido-base do feto. Os fetos com malformação foram excluídos. Entretanto, os autores advertiram que, em concentrações de glicose mais elevadas na mãe (como pode ser encontrado em grávidas diabéticas), mudanças consistentes na acidose metabólica fetal, podem ocorrer, e que o teste da tolerância da glicose pode também ser perigoso aos fetos com retardo do crescimento.

O cuidado deve ser exercitado no tratamento dos neonatos, especialmente os neonatos precoces, cuja função renal pode estar imatura e cuja habilidade de excretar cargas do líquido e do soluto pode estar limitada.

Uso geriátrico
No geral, a seleção da dose para um paciente idoso deverá ser mais criteriosa. Sabe-se que estas drogas são excretadas substancialmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas das soluções de glicose pode ser maior nos pacientes com função renal comprometida. Os pacientes idosos são mais prováveis de ter a função renal diminuída, por isso, cuidado deve ser tomado na seleção da dose, e pode ser útil monitorar a função renal.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas interações medicamentosas até o momento.

Para minimizar o risco de possíveis incompatibilidades da mistura das soluções de glicose com outras medicações que possam ser prescritas, devem ser verificadas a presença de turbidez ou precipitação imediatamente após a mistura, antes e durante a administração.

Em caso de dúvida, consulte um farmacêutico.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Fls 9739
Proc. Nº 025/2023
Ass

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 e incolor.
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 quaisquer violações na embalagem primária.

A solução é acondicionada em frascos-ampola de plástico transparente 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 fluído 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.

1- Remover o protetor de plástico do tubo de saída da solução no fundo da embalagem, quando presente;
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;
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.

Fls 9740
Proc. Nº 02...73
Ass

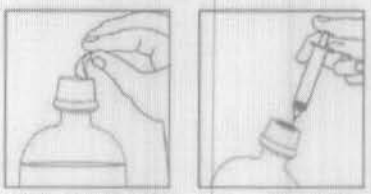
Sítios de Administração



Técnica de Infusão



Técnica de Aditivação



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 dose de glicose é variável e dependente das necessidades do paciente. As concentrações de glicose no plasma devem ser monitoradas, a taxa máxima que pode ser infundida sem causar glicosúria é 0,5 g/Kg de peso corporal/hora. No entanto, o ideal é que a solução de glicose intravenosa seja fornecida em uma taxa de aproximadamente 6 a 7 mg/Kg/minuto.

O uso da solução de glicose é indicado para correção de hipoglicemia infantil, podendo ser utilizada em nutrição parenteral de crianças. A dose e a taxa de infusão intravenosa de glicose devem ser selecionadas com cuidado em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer porque aumenta o risco de hiperglicemia/hipoglicemia.

A solução de glicose 5% pode ser administrada em pacientes diabéticos, mesmo em coma, porém, é fundamental o controle adequado da cetose e, se necessário, deve-se recorrer à administração de insulina.
A avaliação clínica e as determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças em concentrações da glicose e do eletrólito do sangue, e o balanço do líquido e de eletrólitos durante a terapia parenteral prolongada ou sempre que a condição do paciente permitir tal avaliação.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipervolemia. Se ocorrer reação adversa, suspender a infusão, avaliar o paciente, aplicar terapêutica corretiva apropriada e guardar o restante da solução para posterior investigação, se necessário.

Algumas destas reações podem ser devido aos produtos de degradação presentes após autoclavação. A infusão intravenosa pode conduzir ao desenvolvimento de distúrbios líquidos e eletrólitos incluindo a hipocalemia, o hipomagnesemia, e a hipofosfatemia.

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

9. SUPERDOSE

A infusão de grandes volumes da solução de glicose 5% e 10% pode causar hipervolemia, resultando em diluições eletrolíticas do soro, estados congestivos e edemas pulmonares.

A infusão muito rápida de glicose pode ocasionar distúrbios neurológicos como depressão e coma, devido aos fenômenos de hiperosmolaridade, principalmente em portadores de nefropatias crônicas. Nestes casos, a infusão deve ser interrompida e a terapia de apoio deve ser instalada.

Nas doses usuais indicadas pelo médico não há relatos de superdosagem, exceto em pacientes diabéticos com intolerância a glicose.

Num evento de sobrecarga de fluidos ou solutos durante a terapia parenteral, reavalie as condições do paciente e institua o tratamento corretivo apropriado.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls 9741
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850022
M.S.: 110850009
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDIA.

BU026 – PR.f

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA na Instrução Normativa nº 09, publicada em 03/08/16.

Fls: 9742
Proc. Nº 02/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
11/06/2014	0464201145	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL
17/09/2014	0774712148	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações- Adequação ao vocabulário controlado. -Inclusão da quantidade de Frasco ampola de plástico transparente por caixa, conforme registro do produto.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL
27/10/2017	2153883172	10454- ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação das Bulas destinadas ao Paciente e aos Profissionais de Saúde à sua Bula Padrão conforme Instrução Normativa publicada em 03 de agosto de 2016 6. Como devo usar este medicamento? Houve alteração nas figuras demonstrativas da "técnica de infusão" e da "técnica de aditivação". As figuras foram substituídas por esquemas, uma vez que estes demonstram as instruções com melhor visualização.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL

Fls: 9743
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

30/11/2017	2248455178	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de dados oriundos do registro. 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento?	Bula VP	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL
27/04/2018	0336430185	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula—RDC 60/12	-	-	-	-	Item Composição: adequação do pH conforme Farmacopeia Brasileira 5° edição.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL
27/04/2020	1295235204	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula com o objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL
--	--	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	--	--	--	--	Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, glicose 25% e 50%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica N° 60/2020.	VPS	Solução injetável. (50mg/mL e 100mg/mL) Frasco de plástico transparente com 100mL, 250mL, 500mL ou 1000mL

Fls: 9744
Proc. Nº 02[illegible]43
ASS

							Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente: - Correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.		

Fls 9745
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

Farmace

SOLUÇÃO E GLICOSE 25% E 50%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA.

Solução Injetável

250 mg/mL e 500 mg/mL

Fls 9746
Proc. Nº 02
Ass
Farmace

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
SOLUÇÃO DE GLICOSE 25% E 50%

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL.
Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
glicose 25%

glicose	25 g
água para injeção q.s.p	100 mL
OSMOLARIDADE	1388 mOsm/L

glicose 50%

glicose	50 g
água para injeção q.s.p	100 mL
OSMOLARIDADE	2775 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
As soluções de glicose, são indicadas em casos de desidratação, reposição calórica, nas hipoglicemias e como veículo para diluição de medicamentos compatíveis.
As soluções de glicose 25% e 50%, por serem hiperosmóticas, são usadas geralmente como uma fonte de carboidratos. Desta maneira, a glicose é a fonte preferida de carboidratos em regimes parenterais de nutrição, sendo frequentemente usada também em soluções de reidratação para prevenção e/ou tratamento da desidratação, ocasionada pela diarreia.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
As soluções injetáveis de glicose são estéreis e apirogênicas e usadas no restabelecimento de fluido e suprimento calórico.
A glicose é um nutriente facilmente metabolizado pelo organismo para fornecimento de energia, dispensando em alguns casos o uso de lipídios e proteínas como fontes de energia, evitando, assim, acidose e cetose resultantes de seus metabolismos. A solução de glicose é útil como fonte de água e calorias e é capaz de induzir diurese dependendo das condições clínicas do paciente.
A glicose é metabolizada através do ácido pirúvico ou lático em dióxido de carbono e água com liberação de energia. A glicose é usada, distribuída e estocada nos tecidos. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, sendo a mesma a principal fonte de energia no metabolismo celular. Uma vez dentro da célula, a glicose é prontamente fosforilada, formando a glicose -6-fosfato, que logo se polimeriza em glicogênio, ou é catabolizada. A glicose pode ainda ser convertida em gordura, através da Acetil-CoA. Requer, por isso, constante equilíbrio entre as necessidades metabólicas do organismo e sua oferta.
A glicose atinge o seu pico plasmático 40 minutos após sua administração em pacientes hipoglicêmicos.

3. CONTRAINDICAÇÕES
As soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.
O uso da solução de glicose é contraindicado nas seguintes situações: hiperhidratação, hiperglicemia, diabetes, acidose, desidratação hipotônica e hipocalemia. O uso de solução de glicose hipertônica (concentração acima de 5% de glicose) é contraindicado em pacientes com hemorragia intracraniana ou intra-espinhal, *delirium tremens* em pacientes desidratados, síndrome de má absorção glicose-galactose e aos pacientes com hipersensibilidade aos produtos do milho.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Deve-se considerar para fins de administração, dados clínicos e laboratoriais, como níveis glicêmicos e glicosúria. Outro aspecto refere-se à suspensão abrupta de tratamentos prolongados, condição em que se elevam os níveis de insulina circulante, podendo desencadear uma hipoglicemia momentânea pós-suspensão. Deve-se ter cuidado também com a administração prolongada ou a infusão rápida de grandes volumes de soluções isosmóticas, devido a possível ocorrência de edema pulmonar, hipopotassemia, hiperidratação e intoxicação hídrica, ocasionados pelo aumento do volume do líquido extracelular. A monitoração frequente de concentrações de glicose, de eletrólitos particularmente de potássio no plasma faz-se necessário antes, durante e após a administração da solução de glicose.
A solução de glicose não deve ser usada como diluente para o sangue, pois causa aglutinação dos eritrócitos e, provavelmente, hemólise.
Da mesma maneira, as soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.
A monitoração frequente de concentrações de glicose no plasma é necessária quando a glicose intravenosa é administrada em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer porque aumenta o risco de hiperglicemia/hipoglicemia.
A administração excessiva ou rápida da solução de glicose neste tipo de paciente pode causar aumento da osmolaridade do soro e uma possível hemorragia intracerebral.
Agir com precaução no fornecimento de carboidratos na presença de acidose por lactato, e também nos pacientes com hipervolemia, insuficiência renal, obstrução do intervalo urinário ou descompensação cardíaca eminente.
As soluções injetáveis de glicose devem ser usadas com cuidado em pacientes com *diabetes mellitus* subclínica ou evidente, ou intolerância a carboidratos, bem como em lactentes de mães diabéticas.
A administração de soluções de glicose deve ser realizada com cautela em pacientes diabéticos, pois uma infusão rápida pode causar hiperglicemia, assim como em pacientes mal nutridos com deficiência de tiamina, intolerância a carboidratos, septicemia. A

Fls 9747
Proc. Nº 02

administração intravenosa da glicose aos pacientes com deficiência de tiamina e outras vitaminas do complexo B pode precipitar o desenvolvimento da encefalopatia de Wernicke.
As soluções de glicose não devem ser administradas em pacientes com insuficiência renal e após ataque isquêmico.

Gravidez: categoria C
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

As soluções de glicose são usadas geralmente como líquidos de hidratação e como veículos para outras drogas. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com injeções de glicose.
Também não há fundamentação científica conclusiva de que as injeções de glicose causem dano fetal quando administradas a uma mulher grávida ou afetem a capacidade de reprodução.
Portanto, as injeções de glicose devem ser dadas às gestantes somente se realmente necessário.
Estudos verificaram que quando administrada durante o trabalho de parto, a carga de glicose da mãe pode conduzir no feto, à hipoglicemia, à hiperinsulinemia, e à acidose fetal, com hipoglicemia neonatal subsequente e icterícia. Outros estudos não encontraram nenhuma evidência de tal efeito, especialmente se o feto é bem oxigenado, e relataram que o número dos pacientes incluídos em tais relatórios foi frequentemente pequeno e os critérios de seleção não homogêneos.

Uso em crianças, idosos e outros grupos de risco
Uso pediátrico

Um estudo placebo-controlado realizado em mulheres saudáveis, que se encontravam em estágio final de gestação, verificou que a administração de 100 g de glicose uma hora antes da gestação, não provocou nenhum efeito adverso nos níveis de ácido-base do feto. Os fetos com malformação foram excluídos.
Entretanto, os autores advertiram que, em concentrações de glicose mais elevadas na mãe (como pode ser encontrado em grávidas diabéticas), mudanças consistentes na acidose metabólica fetal, podem ocorrer, e que o teste da tolerância da glicose pode também ser perigoso aos fetos com retardo no crescimento.
O cuidado deve ser exercitado no tratamento dos neonatos, especialmente os neonatos precoces, cuja função renal pode ser imatura e cuja habilidade de excretar cargas do líquido e do soluto pode estar limitada.

Uso geriátrico
No geral, a seleção da dose para um paciente idoso deverá ser mais criteriosa. Sabe-se que estas drogas são excretadas substancialmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas das soluções de glicose pode ser maior nos pacientes com função renal comprometida. Os pacientes idosos são mais prováveis de ter função renal diminuída, por isso, cuidado deve ser tomado na seleção da dose, e pode ser útil monitorar a função renal.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas interações medicamentosas até o momento.
Para minimizar o risco de possíveis incompatibilidades da mistura das soluções de glicose com outras medicações que possam ser prescritas, devem ser verificadas a presença de turbidez ou precipitação imediatamente após a mistura, antes e durante a administração.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A solução de glicose é uma solução límpida e incolor.
Conservar em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a Data de Fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Este medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura da ampola.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

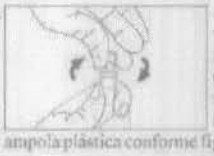
7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
MODO DE USAR
A solução é acondicionada em ampolas de plástico transparente para administração intravenosa.
A dosagem a ser utilizada deve ser determinada pelo médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das 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. Verificar se existem na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária com firmeza.
Não utilizar se a solução estiver turva, se contiver precipitado, se apresentar vazamentos e/ou se tiver sido violada.

O produto solução injetável de glicose é uma solução estéril e apirogênica, logo, não proceda em hipótese alguma a guarda e/ou conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

Para abrir:

Fls 9748
Proc. Nº
Ass.

1. 
-Segure as ampolas, na posição vertical, com as duas mãos e separe-as cuidadosamente a partir da parte superior da ampola conforme figura 1. Após destacar a ampla, mantenha-a na posição vertical e dê leves batidas na parte superior a fim de retirar uma pequena quantidade de líquido que fica nesta região.

2. 
-Mantenha a ampola na posição vertical e dobre o gargalo para frente e para trás, em movimento contínuo. Em seguida, segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido horário até abertura da ampola plástica conforme figura 2.

3. 
-Introduza a agulha da seringa a ser utilizada na abertura da ampola conforme figura 3.

4. 
-Inverta a ampola plástica e aspire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente conforme figura 4. Remova a ampola da seringa e mantenha o seu êmbolo puxado.

POSOLOGIA

O preparo e administração da Solução Parenteral deve 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 dose de glicose é variável e dependente das necessidades do paciente. As concentrações de glicose no plasma devem ser monitoradas, a taxa máxima que pode ser infundida sem causar glicosúria é 0,5g/Kg de peso corporal/hora.

O uso da solução de glicose é indicado para correção de hipoglicemia infantil, podendo ser utilizada em nutrição parenteral em crianças.

A dose e a taxa de infusão intravenosa de glicose devem ser selecionadas com cuidado em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer porque aumenta o risco de hiperglicemia/hipoglicemia.

A avaliação clínica e as determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças em concentrações da glicose e do eletrólito do sangue, e o balanço do líquido e de eletrólitos durante a terapia parenteral prolongada ou sempre que a condição do paciente permitir tal avaliação.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipovolemia.

Também pode ocorrer aumento da pressão arterial em pacientes já hipertensos, confusão mental, inconsistência, insuficiência cardíaca congestiva, edema, aumento do volume sanguíneo, glicosúria e diurese osmótica.

Se ocorrer reação adversa, suspender a infusão, avaliar o paciente, aplicar terapêutica corretiva apropriada e guardar o restante da solução para posterior investigação, se necessário.

Algumas destas reações podem ser devido aos produtos de degradação presentes após autoclavação. A infusão intravenosa pode conduzir ao desenvolvimento de distúrbios líquidos e eletrólitos incluindo a hipocalemia, o hipomagnesemia, e a hipofosfatemia.

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

9. SUPERDOSE

A infusão de grandes volumes da solução de glicose pode causar hipervolemia, resultando em diluições eletrolíticas do soro, estados congestivos e edemas pulmonares. A infusão muito rápida de glicose pode causar distúrbios neurológicos como depressão e coma, devidos aos fenômenos de hiperosmolaridade, principalmente em portadores de nefropatias crônicas. Nestes casos, instalar terapia de apoio, conforme as necessidades.

Nas doses usuais indicadas pelo médico não há relatos de superdosagem, exceto em pacientes diabéticos com intolerância a glicose.

Num evento de sobrecarga de fluidos ou solutos durante a terapia parenteral, reavalie as condições do paciente e institua o tratamento corretivo apropriado.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 110850009
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fls 9749
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls: 9750
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

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
11/06/2014	0464201145	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.
17/09/2014	0774736145	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações-Adequação ao vocabulário controlado.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.
27/04/2018	0336430185	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento? 7. Posologia e modo de usar. Inclusão da figura de orientação para manuseio da ampola.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.
27/04/2020	1295235204	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para – Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL) Caixa com 200 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.
--	--	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração	--	--	--	--	Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (250mg/mL e 500mg/mL)

Fls 9751
Proc. Nº 023/2023
Ass

		de Texto de Bula– RDC 60/12					bula do medicamento especifico, glicose 25% e 50%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente: - Correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.		Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 10mL. Caixa com 100 ampolas plásticas de polietileno com 20mL.

Fls 9752
Proc. Nº 023/2023
Ass

Hemofol®

heparina sódica

Solução injetável
5.000 UI/mL e 5.000 UI/ 0,25mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 9753
Proc. Nº 023/2023
Ass.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HEMOFOL®
heparina sódica

APRESENTAÇÕES
Hemofol®- 5.000 UI/mL (solução injetável para administração IV):
Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL.

Hemofol® - 5.000 UI/0,25 mL (solução injetável para administração SC):
Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL.

VIA INTRAVENOSA E SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Componentes:	Solução IV	Solução SC
heparina sódica	5. 000 UI	5.000 UI
veículo estéril q.s.p.	1mL	0,25 mL

(Veículo estéril da solução intravenosa: cloreto de sódio, álcool benzílico, água para injetáveis).
(Veículo estéril da solução subcutânea: água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Na prevenção da formação de trombos no circuito de hemodiálise. Na prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de insuficiência renal em programa de hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Heparina é um agente antitrombótico com eficácia no tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso e na angina de pré-infarto. Há muitas evidências de que a heparina seja útil na prevenção da reoclusão da artéria coronária após a terapia trombolítica para o infarto agudo do miocárdio da parede anterior.[1]

[1] Hyers TM. Heparin Therapy. Regimens and Treatment Considerations. Drugs. 1992; 44(5): 738-749.

Andrew et al., realizaram estudo prospectivo de coorte, com o objetivo de determinar os fatores epidemiológicos, resposta clínica e laboratorial de pacientes pediátricos que receberam heparina por 10 meses. Sessenta e cinco crianças foram incluídas; 30 crianças tiveram trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar; 11 tinham trombos arteriais; e os 24 restantes receberam heparina de forma profilática, para doença cardíaca congênita. Vinte e nove (45%) dos 65 pacientes tinham menos de 1 ano de idade e 22 (34%) tinham 10 anos ou mais. A terapia com heparina foi iniciada com bolus de 50 U/kg de heparina administrado ao longo de 10 minutos, seguido de terapia de manutenção de 20 U/kg/h. Sessenta e oito por cento das crianças atingiram um nível mínimo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) por 24 h e 81% por 48 h. Para todas as crianças, os valores de TTPA estavam dentro da faixa terapêutica 43% do tempo. A quantidade média de heparina necessária para manter os valores terapêuticos de TTPA para foi de 22 U/kg/h para crianças, 28 U/ kg/h para lactentes menores de 1 ano e 20 U/kg/h para o restante. Episódios de sangramento foram raros (2%) e leves. A heparina se mostrou eficaz e administração na população pediátrica deve ser feita com cautela e relacionadas a condição clínica e com a idade do paciente.[2]

Fls: 9754
Proc. Nº 025/2023
Ass.

[2] Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, Burrows P, Benson L, Williams W, David M, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. Pediatr Res. 1994 Jan;35(1):78-83.

Estudo prospectivo, comparativo, duplamente encoberto e aleatorizado, realizado com o objetivo de avaliar o desempenho clínico e a segurança de Hemofol® em pacientes portadores de IRC (insuficiência renal crônica) em programa de hemodiálise (três vezes por semana), mostrou que para os parâmetros estudados (atividade anti Xa e TTPa, volume do filtro capilar, formação de fibrina no capilar), Hemofol® foi eficaz e não inferior ao medicamento referência usado como comparador, na prevenção de trombos no circuito dialítico. Com 30 pacientes tratados com Hemofol® e 32 tratados com o comparador, da mesma forma os medicamentos se mostraram igualmente seguros, se considerados a perda de sangue durante a diálise, reações alérgicas, febre e surgimento de hematomas, antes, durante e após a diálise e ocorrência de plaquetopenia após o procedimento dialítico. As medicações foram administradas em 12 sessões consecutivas de diálise, sendo que em 5 delas foram colhidos os dados para as avaliações de eficácia e segurança.[3]

[3] Estudo Clínico de Efeito Farmacodinâmico e Não Inferioridade Clínica do Fármaco Heparina Sódica produzido pelo Laboratório Cristália. HEPCRI0907.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

A heparina consiste em 10-15 cadeias de polissacarídeos ligadas a uma proteína central, formando proteinoglicano de alto peso molecular, encontrado no interior dos mastócitos de muitos tecidos animais, incluindo pulmões, fígado e intestino. Isenta de atividade intrínseca anticoagulante, atua intermediada por um componente endógeno plasmático, chamado co-fator de heparina. Em sua presença, a antitrombrina III sofre mudanças que torna seu sítio reacional mais acessível a proteases, inativando rapidamente os fatores de coagulação XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina II. A heparina modifica a velocidade da reação trombina-antitrombina III, complexando-se com a protease e o inibidor. O consumo de cofator explica o efeito trombogênico da heparina após o uso prolongado. Em concentrações plasmáticas reduzidas, obtidas com esquemas de baixas doses (minidoses), a heparina antagoniza parcialmente a hiperatividade dos fatores X e II em algumas situações como estase venosa. Esse efeito embasa as indicações profiláticas da heparina. Liga-se também aos receptores de plaquetas, inibindo sua função, o que explica parte dos seus efeitos pró-hemorrágicos.

Além dos seus efeitos anticoagulantes, promove a redução de lipídeos do plasma, através do estímulo à liberação da lipoproteína lipase. A heparina também suprime a secreção de aldosterona, resultando em perda gradativa de sódio e retenção de potássio.

Os efeitos da heparina contra o embolismo pulmonar podem não estar totalmente relacionados à ação anticoagulante. A redução do broncoespasmo pode ser resultado da inibição da liberação de serotonina das plaquetas.

A heparina não possui propriedades fibrinolíticas e, portanto, não é capaz de promover a lise de trombos já estabelecidos. Em resumo, sua atividade anticoagulante é variável porque sua atividade e depuração dependem do comprimento da cadeia. As moléculas maiores são eliminadas da circulação mais rapidamente do que os menores. Além do mais, as moléculas menores têm maior atividade contra o fator Xa do que contra o fator II. O tempo de sangramento é geralmente afetado pela heparina. O tempo de coagulação é prolongado por doses terapêuticas completas de heparina, entretanto, na maioria das vezes, doses baixas de heparina utilizadas profilaticamente não alteram o TTPA.

FARMACOCINÉTICA

A heparina não é absorvida por vias enterais. Após administração intravenosa o efeito ocorre imediatamente. Utilizando-se o tempo de ativação da coagulação como indicador de atividade da heparina, tem-se que 25,7% da atividade anticoagulante é perdida entre 2 e 20 minutos após dose em bolus. A administração subcutânea produz efeito mais prolongado, com início da ação entre 20-30 minutos e picos plasmáticos de 0,02-0,08 UI/mL após 2-4 horas. A absorção intramuscular é irregular e associada à dor e formação de hematoma.

A heparina liga-se às lipoproteínas de baixa densidade, globulinas (incluindo alfa-globulina antitrombina III) e fibrinogênio. Não atravessa a placenta, nem é excretada no leite materno. O volume de distribuição é cerca de 5,5% do peso corporal (70 mL/kg), correspondendo à extensão de volume do plasma, o que sugere que a sua distribuição esteja confinada ao espaço intravascular. É parcialmente metabolizada no fígado pela enzima heparinase, sofrendo N-dessulfatação, e pelo sistema retículo endotelial (RE). Sugere-se que o fármaco seja transportado do plasma para o interior do RE por fagocitose, sendo este seu principal mecanismo de eliminação. A meia-vida varia entre 30-180 minutos e é dose-dependente (30 minutos para uma dose de 25 unidades/kg e 150 minutos para dose de 400 unidades/kg). Em pacientes com insuficiência renal crônica, a heparina apresenta elevado tempo de meia vida. Pacientes com disfunção

Fls 9755
Proc. Nº 02/2023
Ass

hepática podem apresentar aumento ou diminuição do tempo de meia-vida. A heparina é excretada pela urina; até 50% de uma dose podem ser eliminados em forma inalterada, sobretudo quando se injetam doses elevadas. Alguns produtos de degradação possuem atividade anticoagulante. Não é removida por hemodiálise.
O tempo de sangramento é geralmente afetado pela heparina. Tempo de coagulação é prolongado por doses terapêuticas completas de heparina, entretanto, na maioria das vezes, doses baixas de heparina utilizadas profilaticamente não alteram o TTPA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à heparina; trombocitopenia severa; endocardite bacteriana subaguda; suspeita de hemorragia intracraniana; hemorragia ativa incontrolável (exceto quando associada à coagulação intravascular disseminada); hemofilia; retinopatia; quando não houver condições para realização de testes de coagulação em intervalos adequados (esta contraindicação refere-se a dose total de heparina, geralmente não há necessidade de monitorar parâmetros de coagulação em pacientes que recebem baixa dose de heparina); nas desordens que implicam em danos ao sistema vascular (ex. úlcera gastrintestinal, hipertensão diastólica maior que 105 mm Hg).
Também é contraindicado nas diástases hemorrágicas, cirurgias de medula espinhal (aumento do risco de hemorragias secundárias), aborto iminente, coagulopatias graves, na insuficiência hepática e renal grave, em presença de tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo e, algumas púrpuras vasculares.
Pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina e trombose.
Gestantes, lactantes ou neonatos não devem utilizar a apresentação de heparina contendo álcool benzílico. É recomendável o uso de heparina isenta de conservantes.
Categoria de Risco na Gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemofol® não é indicado para administração intramuscular.
Usar com cautela em pacientes alérgicos, pois é produto de origem animal. A menstruação normal não constitui contraindicação.
Pacientes sob heparinização podem desenvolver novas formações trombóticas em associação com trombocitopenia, resultante de uma agregação plaquetária irreversível induzida pela heparina, a chamada "Síndrome do Trombo Branco".
Evitar anestesia epidural ou punção medular devido ao risco de hematoma espinhal resultando em paralisia.
Sangramento dos tecidos da gengiva pode ser um sintoma de sobredose da heparina. A terapia com heparina aumenta o risco de hemorragia local durante e após procedimentos cirúrgicos orais.

Hipersensibilidade

Em casos muito raros, observaram-se reações de hipersensibilidade (eritema, asma brônquica, febre medicamentosa, colapso, espasmos vasculares) devido provavelmente à natureza macromolecular da heparina. Quando se suspeita de hipersensibilidade ao medicamento, pode-se administrar uma pequena quantidade antes de injetar a primeira dose. A alopecia que pode surgir depois do tratamento pela heparina é espontaneamente reversível.

Hemorragia

Evitar usar heparina na presença de hemorragia severa, exceto quando os benefícios da terapia com heparina superarem os riscos potenciais.

A hemorragia pode ocorrer em praticamente qualquer local em pacientes que utilizam heparina, podendo ser fatal. Há relatos de hemorragia adrenal (com insuficiência adrenal aguda resultante), hemorragia ovariana e hemorragia retroperitoneal durante o tratamento anticoagulante com heparina. Deve haver cautela na administração de heparina em pacientes acima de 60 anos de idade (principalmente mulheres), uma vez que uma maior incidência de sangramento foi relatada nestes pacientes. Pode haver suspeita de um evento hemorrágico em caso de queda abrupta e repentina no hematócrito ou na pressão sanguínea.

Usar heparina com precaução na presença de fatores de risco que podem causar hemorragias, incluindo úlcera péptica, permeabilidade capilar aumentada, menstruação, hemofilia, trombocitopenia, purpuras vasculares, disfunção renal hepática ou biliar, pacientes em choque ou hipotensão severa, pacientes com cateter de retenção, indivíduos com alcoolismo crônico, pacientes com endocardite bacteriana subaguda, durante e imediatamente após a anestesia espinhal

Fls: 9756
Proc. Nº 023/2023
Ass.

ou cirurgias envolvendo cérebro, medula espinhal ou olho e pacientes com deficiência hereditária de antitrombina III que recebem terapia concomitante de antitrombina III.

Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) e Trombocitopenia e Trombose Induzidas por Heparina (TTIH)
A trombocitopenia induzida por heparina é uma reação grave mediada por anticorpos. Ocorre em pacientes tratados com heparina e é devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o complexo plaquetário heparina-fator 4 que induzem agregação plaquetária *in vivo*. TIH pode progredir para o desenvolvimento de tromboses venosas e arteriais, denominada Trombocitopenia e Trombose Induzidas por Heparina. Estes graves eventos tromboembólicos incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da veia cerebral, isquemia dos membros, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose mesentérica, trombose arterial renal, necrose da pele, gangrena das extremidades que podem levar a amputação e possivelmente a morte. Se a contagem de plaquetas cair abaixo de 100 000 / mm^3 ou se a trombose recorrente se desenvolver, deve-se interromper prontamente o uso de heparina, avaliar TIH e TTIH e, se necessário, administrar um anticoagulante alternativo.
TIH ou TTIH podem ocorrer até várias semanas após a interrupção da terapia com heparina. Os pacientes que apresentam trombocitopenia ou trombose após a interrupção da heparina devem ser avaliados para TIH ou TTIH.

Testes laboratoriais e Monitoramento
É essencial a realização de testes laboratoriais para monitorar os efeitos da heparina. A determinação do tempo parcial de ativação de tromboplastina é a técnica mais amplamente empregada. Efetuar periodicamente contagens de plaquetas, hematócrito e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Interromper imediatamente o tratamento aos primeiros sinais de sangramento.
Pacientes com diabete melito ou insuficiência renal são mais susceptíveis ao hipoaldosteronismo e hipercalemia induzidos pela heparina e, por isso, deve-se monitorar constantemente os níveis de potássio sérico destes indivíduos durante a terapia. Pacientes que recebem mais de 22.500 unidades/dia devem evitar lesões traumáticas.

Resistência à heparina
Casos em que há necessidade de utilização de doses crescentes de heparina, não se observa alteração no tempo de tromboplastina parcial ativado – TTPA. A resistência à heparina pode ser manifestada por meio de sintomas como febre, trombose, tromboflebite, infecções com tendências trombóticas, infarto do miocárdio, câncer, em pacientes pós-operatórios e pacientes com deficiência de antitrombina III. É recomendado um monitoramento rigoroso dos testes de coagulação nestes casos. Deve-se ajustar as doses de heparina com base nos níveis de antifator Xa.

Gravidez
Categoria de Risco na Gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

A segurança no uso durante a gravidez ainda não está bem estabelecida. A sua utilização neste período tem sido associada a uma série de efeitos indesejáveis, incluindo nascimento prematuro e natimortalidade. Ainda assim, é o anticoagulante de escolha em mulheres grávidas (menor risco que os anticoagulantes cumarínicos). Deve-se ter cautela principalmente no último trimestre e no puerpério. Evitar a administração subcutânea por longo período.
A heparina não mostrou causar defeitos ou problemas de hemorragia no feto.
Se disponível, recomenda-se a injeção da formulação de heparina sem conservante quando for necessário seu uso durante a gravidez. Não há efeitos adversos conhecidos associados à exposição fetal ao conservante álcool benzílico através da administração materna de fármacos; no entanto, este conservante pode causar efeitos adversos graves e risco de óbito quando administrado por via intravenosa a neonatos e lactentes.
Antes de usar heparina, considerar os benefícios e riscos do medicamento para a mãe e possíveis riscos para o feto.

Lactação
A heparina não é secretada pelo leite. Entretanto, a heparina pode raramente causar problemas ósseos (como osteoporose e colapso vertebral) em mulheres após o parto. Este efeito tem ocorrido quando a heparina é administrada por 2 semanas ou mais.
Monitoramento da paciente e atenção à dose são recomendados durante a gravidez. O requerimento de heparina pode aumentar, por causa da expansão do volume sanguíneo da paciente na gravidez. O ajuste da dose de heparina pode ser necessário.Recomenda-se o uso de heparina isenta de conservantes quando for necessário o uso do medicamento durante a lactação. O álcool benzílico presente no soro materno pode ser secretado pelo leite e absorvido por via oral por um lactente.

9757
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Insuficiência Renal, Hepática ou da Coagulação
Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.

Crianças
Estudos apropriados foram realizados, não demonstrando problemas específicos, que pudessem limitar a utilização de heparina na população pediátrica.Deve-se ter cautela na administração de heparina em crianças, devido a diferenças fisiológicas e patológicas dependentes da idade na hemostasia que influenciam a atividade da heparina (ver item "8. Posologia e Modo de Usar").

Toxicidade ao álcool benzílico
Uma das apresentações do produto contém álcool benzílico como conservante, podendo causar toxicidade fatal a recém-nascidos, em concentrações maiores de 100 mg/kg/dia (síndrome de *gasping*), sendo recomendável o uso de heparina isenta de conservantes.

Idosos
É recomendável que a dose de heparina seja reduzida e monitorada em idosos.
Tem sido relatada alta incidência de sangramento em pacientes, particularmente mulheres, acima de 60 anos. Estes pacientes podem requerer doses menores de heparina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Fármacos que aumentam o efeito da heparina: ácido acetilsalicílico, ácido valpróico, anti-inflamatórios não esteroidais, anticoagulantes orais (ex: dicumarol, varfarina), antagonistas de vitamina K, dextrano, antiplaquetários, estreptoquinase, algumas penicilinas e cefalosporinas de uso parenteral, anti-histamínicos, tetraciclinas, nicotina e digitálicos. Em tratamento prolongado evitar o uso com corticoides.
Fármaco que diminui o efeito da heparina: nitroglicerina

Inibidores plaquetários
Fármacos como os anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs (incluindo ácido salicílico, ibuprofeno, indometacina e celecoxibe), dextrano, fenilbutazona, tienopiridinas, dipiridamol, hidroxicloroquina, antagonistas da glicoproteína IIb / IIIa (incluindo abciximabe, eptifibatide e tirofiban) e outros que interferem em reações de agregação plaquetária podem induzir sangramento e devem ser usados com precaução em pacientes que recebem heparina. Para reduzir o risco de sangramento, recomenda-se uma redução na dose do agente antiplaquetário ou de heparina.

Antitrombina III: o efeito anticoagulante da heparina é aumentado na administração concomitante com antitrombina III. Para reduzir o risco de sangramento, recomenda-se uma dose reduzida de heparina durante o tratamento com antitrombina III.

As substâncias mais apropriadas para preparar uma solução de infusão são: glicose a 5% e a 10%, e solução de Ringer. Se possível, não misturar Hemofol® (heparina sódica) com outras substâncias.

Interferência em testes diagnósticos:

- Concentração plasmática de ácidos graxos livres pode ser aumentada.
- Concentração plasmática de triglicerídeos plasmáticos pode ser aumentada.
- Concentração sérica de colesterol pode diminuir com doses de 15.000 a 20.000 unidades USP de heparina.

Poderá ocorrer interferência nos resultados de:

- Estudos cintilográficos que utilizam a interação do Tc 99m com as hemácias.
- Teste de detecção ^{125}I-fibrinogênio: pode haver falsos negativos em pacientes com trombose venosa profunda.
- Teste de tempo de protrombina: possibilidade de prolongamento do tempo.
- Exames com radioisótopos utilizando Tc 99m coloidal: heparina pode acumular o traçador no tecido pulmonar, diminuindo a concentração nos locais estudados.
- Testes da função da tireoide: aumento da concentração de tiroxina pode ocorrer.

Fls: 9758
Proc. Nº 02/2023
Ass

• As atividades da aminotransferase aspartato e da aminotransferase alanina podem ser reduzidas durante ou após a terapia com heparina. A utilização destas enzimas para determinação do infarto agudo do miocárdio, do embolismo pulmonar ou de patologias hepáticas pode ser consequentemente comprometida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15 e 30ºC, protegido da luz. O prazo de validade 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As soluções de heparina são incolores ou levemente amareladas. Pequenas variações de cor não afetam a sua eficácia terapêutica.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Hemofol® (heparina sódica) - SC
O Hemofol® 5.000 UI/0,25 mL - solução injetável para administração subcutânea profunda - deve ser injetado no tecido subcutâneo da região abdominal subdiafragmática por meio de agulha tão fina quanto possível. Para esse fim convém levantar uma prega cutânea e enfiar a agulha horizontalmente com precaução. Terminada a injeção retirar a agulha sempre na posição horizontal.
Para prevenir o desenvolvimento de hematoma, cada injeção deve ser administrada em um local diferente.

Hemofol® (heparina sódica) - IV
Quando a heparina for adicionada a uma solução de infusão, a bolsa ou frasco contendo a solução deve ser vertido por pelo menos seis vezes. Este procedimento assegura a homogeneização adequada da heparina na solução.
As soluções mais adequadas para preparar uma solução de infusão são: glicose a 5% e a 10%, e a solução de Ringer. Se possível, não misturar Hemofol® (heparina sódica) com outros medicamentos.

Vias de administração:
Hemofol® – IV e Hemofol® - SC devem ser administrados por via intravenosa em injeções diretas ou em infusão por via subcutânea, respectivamente. Durante procedimentos dialíticos, a medicação deve ser administrada na linha arterial do circuito de diálise.

POSOLOGIA:
A posologia do produto deve ser individualizada e sempre ajustada às circunstâncias especiais de cada caso (tipo de evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, efeitos secundários, etc.). Especial atenção deve ser dada à dose, pois com uma posologia muito baixa o processo trombótico pode continuar a progredir com o risco de uma embolia mortal. A posologia deve ser estabelecida baseando-se nos resultados das provas de coagulação (tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo parcial de tromboplastina ativada) que permitem também determinar a hora da próxima dose de heparina, quando esta for administrada por via intravenosa e de forma repetida, ou segundo um esquema posológico. A experiência clínica demonstrou que a posologia de heparina pode variar, segundo as indicações. Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.
A heparina é administrada por vias parenterais em dois níveis de dose. O primeiro - esquema de doses plenas - utiliza de 24.000 a 32.000 UI em 24 horas, administradas preferencialmente por infusão intravenosa contínua, mas podendo ser utilizada injeção intravenosa intermitente. O segundo - esquema de minidoses - utiliza de 10.000 a 15.000 UI, por dia, por via subcutânea profunda. Usam-se doses plenas em tratamento de doenças tromboembólicas instaladas (como embolia pulmonar, oclusão arterial periférica aguda) e em profilaxia de sua recorrência. Minidoses servem para prevenção primária de trombose venosa.

Fls 9759
Proc. Nº 02/2023
Ass

Para a prevenção de trombos nos circuitos dialíticos, a dose recomendada é de 150 UI/kg, administradas na linha arterial do circuito dialítico.

Via Intravenosa

Tratamento da trombose e embolia
Na trombose venosa, na embolia pulmonar e no infarto do miocárdio as doses usuais variam de acordo com o tipo de administração:
Infusão (método de eleição): injeção de uma dose inicial de 5.000-10.000 UI e, em seguida, infusão de 20.000 a 30.000 UI/dia.
Injeções intravenosas repetidas: a dose diária habitual é de 40.000-50.000 UI, divididas em quatro a seis injeções. Estas diretrizes posológicas têm somente caráter de orientação. Na embolia pulmonar, com choque simultâneo, deve-se aumentar a dose diária do primeiro dia de tratamento (por exemplo, infusão de 40.000 a 50.000 UI) em função dos resultados das provas laboratoriais.
Controlando o tratamento (de quatro a seis horas após a injeção IV) mediante exames laboratoriais (tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo parcial de tromboplastina ativada) a posologia pode ser ajustada segundo as necessidades individuais. A duração do tratamento depende da resposta do paciente à medicação. Geralmente, o tratamento com heparina é continuado até a estabilização ou a regressão do processo tromboembólico. A inibição posterior da coagulação com anticoagulantes orais (p. ex. femprocumona) pode ser continuada (os primeiros dias com heparina) durante várias semanas ou meses.
Após uma trombólise, por exemplo, produzida pela estreptoquinase, a heparina sódica deve ser administrada sob forma de infusão de 20.000 UI/dia. É indispensável que o tratamento seja acompanhado através da realização de exames laboratoriais.

Hemofol®, quando usado para prevenção de trombos no circuito de diálise, deve ser administrado na dose de 150 UI/kg, na linha arterial do circuito, no início da sessão. O objetivo é manter níveis de TTPa entre 1,5 e 2 vezes o valor normal. Habitualmente, a dose recomendada é suficiente para a anticoagulação eficaz durante o tempo da sessão de hemodiálise (4 horas). Incrementos nesta dose devem ser realizados para que os níveis de TTPa se situem dentro da faixa ideal.

Profilaxia das enfermidades tromboembólicas
Profilaxia com doses convencionais: este procedimento está indicado em casos em que se suspeite ou haja um risco elevado de trombose ou embolia pulmonar. Devem ser empregadas as mesmas doses que as indicadas para o tratamento. Devido ao risco de hemorragias pós-operatórias, a heparina sódica somente deve ser administrada após dois ou quatro dias de uma intervenção cirúrgica.

Via Subcutânea

A profilaxia pela heparina em doses baixas
Deve ser instituída antes da cirurgia, o que não vem a elevar sensivelmente o risco de hemorragia durante ou após o ato cirúrgico. Duas horas antes da intervenção cirúrgica, administrar por via subcutânea uma ampola de Hemofol® 5.000 UI/0,25 mL. Em seguida, repetir a administração desta dose a intervalos de 8 a 12 horas durante 7 a 10 dias. Não são necessários controles de laboratório durante o tratamento profilático.

Ajuste de dose
Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação.
Não requer reajustes durante a hemodiálise ou diálise peritoneal.

Uso pediátrico
A dose de heparina em crianças pode diferir dos adultos devido a diferenças fisiológicas e patológicas dependentes da idade na hemostasia que influenciam a atividade da heparina. Dessa forma, é recomendado que a dose seja individualizada e ajustada às condições específicas de cada paciente (tipo de evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, efeitos secundários, etc.).
Muitos pacientes pediátricos que necessitam de terapia com heparina apresentam concentrações plasmáticas significativamente diminuídas de antitrombina que refletem fatores fisiológicos, congênitos e / ou etiologias adquiridas.

Fls 9760
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

A posologia deve ser estabelecida baseando-se nos resultados das provas de coagulação (tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo parcial de tromboplastina ativada) que permitem também determinar a hora da próxima dose de heparina, quando esta for administrada por via intravenosa e de forma repetida, ou segundo um esquema posológico. Ressalta-se que uma das apresentações do produto contém álcool benzílico como conservante, podendo causar toxicidade fatal a recém-nascidos, em concentrações maiores de 100 mg/kg/dia (síndrome de gasping), sendo recomendável o uso de heparina isenta de conservantes nestes pacientes.

Uso em Idosos
É recomendável que a dose de heparina seja reduzida e monitorada em idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (>1/10): hemorragia, trombocitopenia induzida por heparina, trombocitopenia.

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): vasoespasmo, apoplexia pituitária, trombocitopenia induzida por heparina com trombose, reação de hipersensibilidade (choque anafilático).

Reações adversas com frequências desconhecidas:

- Sem informações detalhadas: hipotensão, alopecia, disestesia no pé, equimose, eczema, eritema, eritrodermia, dor no local de aplicação, púrpura, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, necrose tecidual, deficiência de aldosterona, hipercalemia, aumento do nível do hormônio da tireóide, lipídeos anormais, hiperlipidemia de rebote com interrupção do tratamento, coagulação intravascular disseminada, hematoma, aumento de agregação plaquetária, hepatotoxicidade, aumento do nível de aminotransferase hepática, osteoporose, amnésia, hemorragia cerebral, hematoma intracraniano extradural, hematoma subdural não-traumático, hemorragia ventricular, conjuntivite (reação alérgica), priaprismo, broncoespasmo, hemopneumotorax, edema pulmonar, febre, trombose (com interrupção prematura do fármaco), dor no peito, choque hemorrágico, cefaleia, calafrios, urticária, náusea, vômito, constipação, hematêmese, ereção frequente ou persistente, neuropatia periférica, asma e rinite.

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

10. SUPERDOSE

Se ocorrer reação de hipersensibilidade, administrar imediatamente epinefrina 1:1000; 0,5 mL, por via subcutânea.
O sangramento é o principal sintoma de superdose de heparina.
Em caso de superdose, as medidas a serem tomadas caso ocorra hemorragia consistem em: redução da dose, interrupção do tratamento e, em casos graves, neutralização com cloridrato de protamina 1.000 UI/mL. Cada 1 mL de protamina inativa 1.000 UI de heparina sódica. A quantidade necessária de protamina depende da concentração de heparina circulante no sangue, isto é, da dose administrada e do tempo transcorrido após a administração. Se essa já foi administrada há algum tempo, tendo sido parcialmente depurada, deve-se diminuir a dose de protamina, pois seu excesso também tem efeito anticoagulante. Caso a concentração de heparina não seja conhecida, recomenda-se inicialmente não administrar mais que 1 mL de protamina 1.000 UI, injetando-se lentamente por via intravenosa.
Assim que for atingida a atividade de protrombina terapeuticamente desejada, descontinuar o uso de heparina e continuar o tratamento com anticoagulantes orais. É comum a continuidade do uso de heparina após o início do tratamento com varfarina, com o propósito de assegurar a anticoagulação e proteger contra uma possível hipercoagulabilidade de transição.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS N.° 1.0298.0371

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.° 10.446

Registrado por:
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9761
Proc. Nº 023/2023
Aes

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

R_0371_01

Anexo B

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	**Número do Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/04/2021	---	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	---	---	---	---	9. Reações Adversas – (Vigimed)	VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL
							APRESENTAÇÕES 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE		
09/11/2017	2190442/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	---	---	---	---	MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL
02/09/2014	0731667/14-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto	---	---	---	---	APRESENTAÇÕES 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 frascos-ampola com 5 mL. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL

Fls 9762
DOC. Nº 02/12/23

		de bula – RDC 60/12							
16/06/2014	0474497/14-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável Caixas contendo 25 e 50 frascos-ampola com 5 mL Caixas contendo 1 e 20 frascos-ampolas com 5 mL em estojos esterilizados. Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL.

Fls: 9763
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9764
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

Nepresol®

Cloridrato de hidralazina

Solução Injetável – 20 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Fls 9765
Proc. Nº 023/2023
Ass.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEPRESOL®

cloridrato de hidralazina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 20 mg/mL

Embalagem com 25 e 50 ampolas de 1 mL.

USO IM / IV / INFUSÃO IV

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Nepresol® 20 mg/mL

Cada mL contém:

cloridrato de hidralazina ..... 20 mg

Veículo estéril q.s.p..... 1 ml

(Veículo: propilenoglicol, água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de hipertensão essencial, isolada ou acompanhada.

É utilizado concomitante, com outros anti-hipertensivos, como betabloqueadores e diuréticos.

9766
Fls
Proc. Nº 025/2023
Ass

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de hidralazina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento agudo da hipertensão arterial grave na gestação.

Bourjeily G, Miller M. Obstetric disorders in the ICU.ClinChest Med. 2009;30(1):89–102

Cloridrato de hidralazina mostrou-se eficaz nos casos de pré-eclampsia.

Hebert CJ, Vidt DG. Hypertensive Crises.Prim Care. 2008;35(3):475-87.

Roeder EC. Efeito sobre o traçado cardiotocográfico da hidralazina venosa utilizada como droga de escolha em gestante internadas com emergência hipertensiva [dissertação].Belo Horizonte (MG): Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;2006. 55 p. Pós-Graduação.

Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Saúde da Mulher.Urgências e Emergências Maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. p.36.

Doze portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade media 45,3315,82 (21 a 66) anos com sintomas vários e PA sistólica (PAS) ≥ 180 e diastólica ≥ 126 mmHg, em ausência de emergência hipertensiva e de encefalopatia hipertensiva, receberam HHC1-5 mg. No tempo médio de 24,5 ± 19,2 min, houve redução significativa ($p < 0,001$) da PAS (208 ± 19,4 para 176 ± 17,2) e da PAD (133 ± 11,3 para 112 ± 11,5) com aumento não significativo da FC (72 t 12,9 para 80 ± 15,5). Três (50%) pacientes apresentaram efeitos colaterais hipotensão postural após 15 mg de HHC1, dor precordial com modificações do segmento ST-T ao ECG, e eritema cutâneo.

Cesar LAM, Amato R, Pfeferman E, Serrano CV, Ramires JAF, Bellotti G, Pileggi F.Uso da hidralazina intravenosa para o tratamento da crise hipertensiva. ArqBrasCardiol. 1991;56(5):381-3.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A hidralazina exerce seu efeito vasodilatador periférico através de uma ação relaxante direta sobre a musculatura lisa vascular, predominantemente nas arteríolas. Os mecanismos moleculares que medeiam essa ação ainda não estão completamente elucidados. Na hipertensão, este efeito resulta numa redução da pressão arterial (mais a diastólica do que a sistólica) e num aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e do débito cardíaco.

Fls 9767
Proc. Nº 023/2023
Ass

A dilatação das arteríolas atenua a hipotensão postural e promove um aumento do débito cardíaco.

A vasodilatação periférica é difusa, mas não uniforme. O fluxo sanguíneo renal, cerebral, coronariano e esplâncnico aumentam, a não ser que a queda da pressão arterial seja muito acentuada. A resistência vascular nos leitos cutâneos e muscular não é afetada de maneira considerável. Uma vez que a hidralazina não apresenta propriedades cardiodepressoras ou simpatolíticas, os mecanismos regulatórios reflexos produzem um aumento no volume de ejeção e da freqüência cardíaca. A taquicardia reflexa induzida, que pode ocorrer como um efeito paralelo pode ser controlado pelo tratamento concomitante com betabloqueador ou qualquer substância que iniba a função simpática. O uso da hidralazina pode ocasionar retenção de líquidos e sódio, produzindo edema e reduzindo o volume urinário. Estes efeitos indesejáveis podem ser prevenidos com a administração concomitante de um diurético.

Farmacocinética

Absorção e concentrações plasmáticas

A hidralazina é rápida e completamente absorvida após sua administração por via oral. No plasma, apenas pequenas quantidades do fármaco livre podem ser encontradas. A maior parte do fármaco circulante está sob a forma conjugada, principalmente como hidrazona do ácido pirúvico. Apenas a chamada hidralazina "aparente", isto é, a soma da hidralazina livre e da hidralazina conjugada, pode ser determinada adequadamente. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado dentro de uma hora, na maioria dos casos. A hidralazina administrada por via oral sofre um efeito de "primeira passagem" dose-dependente (biodisponibilidade sistêmica de 26 a 55%), que depende da capacidade acetiladora do organismo de cada indivíduo. Em resposta à mesma dose, uma capacidade acetiladora lenta apresenta níveis plasmáticos mais elevados de hidralazina "aparente" do que uma capacidade acetiladora rápida.

Após administração de hidralazinapor via intravenosa, não ocorre efeito de primeira passagem, portanto a acetilação não tem influência sobre os níveis plasmáticos.

Fls 9768
Proc. Nº 025/2023
Ass

Distribuição

A capacidade da hidralazina em ligar-se às proteínas plasmáticas situa-se entre 88 e 90%. A hidralazina é rapidamente distribuída no organismo e apresenta uma afinidade específica pelo tecido muscular das paredes arteriais. A hidralazina atravessa a barreira placentária e também é excretada através do leite materno.

Biotransformação

A metabolização sistêmica no fígado se dá por hidroxilação do anel e conjugação com o ácido glicurônico e a capacidade acetiladora não afeta a eliminação.

Eliminação

A meia-vida plasmática geralmente varia de 2 a 4horas, porém em acetiladores rápidos é maiscurta, sendo em média de 45 minutos. Em pacientes com a função renal diminuída, a meia-vidaplasmática é prolongada até 16 horas com um *clearance*(depuração) de creatinina <20 mL/min.

A idade avançada não afeta nem a concentração sangüínea e nem o *clearance*(depuração)sistêmico do fármaco. Contudo, a eliminação renal do fármaco pode ser afetada, em grande parte, pela função renal diminuída pela idade. A hidralazina e seus metabólitos são rapidamenteexcretados pelos rins. Cerca de 24 horas após a dose oral, aproximadamente 80% da mesmapode ser recuperada na urina. A maioria da hidralazina excretada está sob forma de metabólitosacetilados e hidroxilados, alguns dos quais conjugados com o ácido glicurônico. Cerca de 2 a 14%da dose é excretada como hidralazina"aparente".Na administração intravenosa é parcialmente excretada através das fezes (aproximadamente 6%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nepresol® é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato e derivados de hidralazina, dihidralazina ou aos componentes da fórmula, doença cardíaca reumática da válvula mitral, taquicardia severa ou com caso recente de infarto do miocárdio, aneurisma dissecante da aorta e lúpus eritematoso

9769
Fls
Proc. Nº 025
Ass.

sistêmico idiopático e doenças correlatas. Seu uso deve ser cauteloso em pacientes com histórico de distúrbios coronarianos ou sob tratamento com medicamentos antidepressivos.

Categoria de Risco na Gravidez: C - não há estudos controlados em mulheres grávidas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes medicados com hidralazina devem usar com cuidado os inibidores da monoaminooxidase (IMAO), bem como deve ser feita uma observação cuidadosa quando se usam conjuntamente outros anti-hipertensivos como o diazóxido, pois podem ocorrer episódios de hipotensão severa.

A administração deve ser feita com cautela em pacientes com distúrbios coronarianos e em presença de terapia simultânea com antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO.

Alguns casos isolados de neurite periférica foram relatados. As referências publicadas sugerem um efeito antipiridoxina, que pode responder à administração de piridoxina ou à retirada do fármaco.

Recomenda-se a realização de uma contagem sanguínea total e uma titulação dos fatores antinucleares (FAN) antes e periodicamente durante a terapia prolongada com hidralazina, mesmo se o paciente forassintomático. Esses exames são também indicados se os pacientes desenvolverem artralgia, febre, dor no peito, mal-estar persistente ou outros sinais e sintomas inexplicados. Um título positivo dos fatores antinucleares exigirá que o médico faça uma avaliação cuidadosa das implicações dos resultados em relação aos benefícios da terapia prolongada com hidralazina.

Efeitos hematológicos adversos, como por exemplo, redução nos níveis de hemoglobina e na contagem de células vermelhas, leucopenia, agranulocitose e púrpura, foram relatadas em alguns poucos casos. Se ocorrer desenvolvimento dessas anormalidades, o tratamento deve ser descontinuado.

Fls: 9770
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

A hidralazina pode provocar ataques anginosos e alterações no ECG indicativos de isquemia do miocárdio. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana ou doenças cerebrovasculares agudas, uma vez que pode ocorrer aumento da isquemia.

Em pacientes com disfunção renal moderada a grave (clearance(depuração) de creatinina < 30mL/min ou concentração sérica de creatinina >2,5mg/100mL ou 221mcmol/L) ou disfunção hepática, a dose ou o intervalo de dose devem ser adaptados de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância ativa "aparente".
Quando submetidos a cirurgias, os pacientes tratados com hidralazina poderão apresentar uma queda na pressão arterial. Nestes casos, não se deve empregar adrenalina para corrigir a hipotensão, uma vez que ela aumenta os efeitos de aceleração cardíaca da hidralazina. Deve-se dar atenção especial ao paciente quando se tratar de terapia inicial para a insuficiência cardíaca.

O paciente deve ser mantido sob cuidadosa vigilância e/ou monitorização hemodinâmica para adetecção precoce de uma hipotensão postural ou taquicardia. Quando for indicada a interrupçãoda terapia na insuficiência cardíaca, a hidralazina deve ser retirada gradualmente (exceto emsituações graves, tais como, na síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmicoou discrasiasanguínea) a fim de evitar aprecipitação e/ou exacerbação da insuficiência cardíaca.

O estado geral da circulação induzido pela hidralazina pode acentuar certas condições clínicas. Aestimulação do miocárdio pode provocar ou agravar a angina pectorisnão controlada ou semtratamento. Portanto, a hidralazina somente deve ser administrada a pacientes portadores dedoença arterial coronariana suspeita ou conhecida, que estejam sob tratamento combetabloquadores ou em combinação com agentes simpatolíticos adequados. É importante que aadministração do agente betabloqueador seja iniciada alguns dias antes do início do tratamentocom a hidralazina.

Os pacientes que sofreram infarto do miocárdio não deverão receber a hidralazina até queatinjam a fase de estabilização pós-infarto.

Fls 9771
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass.

O tratamento prolongado com a hidralazina (usualmente tratamentos com mais de 6 meses de duração) pode provocar o aparecimento de uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, especialmente quando a posologia prescrita exceder os 100mg diários. Em sua forma moderada, esta síndrome lembra a artrite reumatoide (artralgia, algumas vezes associada à febre, anemia, leucopenia, trombocitopenia e *rash*cutâneo), sendo comprovadamente reversível após a descontinuação do tratamento. Em sua forma mais grave, esta síndrome assemelha-se ao lúpus eritematoso sistêmico agudo (manifestações similares à forma mais leve, pleurite, derrames pleurais e pericardite, sendo que o sistema nervoso e o comprometimento renal são mais raros no lúpus idiopático), podendo-se utilizar tratamento prolongado com corticosteroides para reverter completamente esta síndrome. Em particular, os sintomas renais são menos freqüentes que a síndrome do lúpus eritematoso idiopático sendo os sintomas pleuro-pulmonares e a pericardite mais frequentes.

Durante tratamentos prolongados com a hidralazina, é aconselhável a determinação dos fatores antinucleares (FAN) e a realização deexames de urina com intervalos regulares de aproximadamente 6 meses. A ocorrência demicrohematúria e/ou proteinúria, em particular associada a títulos positivos dos fatoresantinucleares, pode indicar sinais iniciais de uma glomerulonefrite por imunocomplexos associadaà síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico. Na ocorrência de um clarodesenvolvimento de sintomas e sinais clínicos, omedicamento deverá ser descontinuado imediatamente.

Idosos:podem ser mais sensíveis aos efeitos hipotensores. Além disso, o risco de hipotermia induzida por hidralazina pode ser aumentado em pacientes idosos.

Crianças:embora haja alguma experiência com o uso de hidralazina em crianças, ensaios clínicos controlados para estabelecer a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram realizados.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

9772
Fls
Proc. Nº 02
Ass

A hidralazina, especialmente no início do tratamento, poderá prejudicar os reflexos do paciente, por exemplo, ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Gravidez e Lactação

Embora a experiência clínica no terceiro trimestre de gravidez seja extensa, não têm sido observados efeitos adversos graves devido ao uso da hidralazina na gravidez humana. Entretanto, experimentos com animais têm demonstrado um potencial teratogênico em camundongos, mas não em outras espécies animais. A hidralazina atravessa a placenta. O uso de hidralazina na gravidez, antes do terceiro trimestre deve ser evitado, porém o medicamento pode ser empregado no final da gravidez se não existir outra alternativa mais segura, ou quando adoença determinar sérios riscos para a mãe e/ou parao recém nascido, como por exemplo, nos casos de pré-eclampsia e/ou eclampsia. A hidralazina é excretada através do leite materno, porém os dados disponíveis não relatam efeito adverso sobre o recém-nascido. As mães sob tratamento com hidralazina podem amamentar seus filhos, desde que se observe cuidadosamente a possível ocorrência de efeitos adversos inesperados.

Embora a experiência clínica não inclua qualquer evidência positiva de efeitos adversos no feto humano, hidralazina deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente o benefício justificar o risco potencial.

Categoria de Risco na Gravidez: C: não há estudos controlados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os anestésicos em geral aumentam o efeito da hidralazina. Outros fármacoshipotensores, tais como o diazóxido, quando utilizadosem combinação com a hidralazina podem provocar hipotensão severa. O tratamento com hidralazina contraindica a administração simultânea de barbitúricos, sulfas e isoniazida.

O tratamento concomitante com outros vasodilatadores, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA, diuréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes maiores, assim como o consumo de álcool, podem potencializar o efeito redutor da pressão arterial de hidralazina.

Os anti-inflamatórios não esteroides como: ácido mefenâmico, ácido tiaprofênico, cetoprofeno, cetorolaco, celecoxibe, diclofenaco, fenoprofeno, iburprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, naproxeno, oxaprozina, rofecoxibe, valdecoxibepodem diminuir o efeito anti-hipertensivo da hidralazina.

Fitoterápicos com propriedades hipertensivas como alcaçuz, gengibre, ginseng(americano), pimenta de caiena podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos anti-hipertensivos.

Fitoterápicos com propriedades hipotensivas como quinina, vinca, visco podem aumentar o efeito hipotensivo dos anti-hipertensivos.
Simpaticomiméticos, tais como a cocaína, dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, metaraminol, metoxamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina e efedrina, podem antagonizar os efeitos anti-hipertensivos de hidralazina, quando administrado concomitantemente.
Ao contrário, hidralazina pode antagonizar a resposta pressora à adrenalina.

A administração de estrógenos pode aumentar a retenção de líquidos, o que aumenta a pressão arterial antagonizando assim o efeito anti-hipertensivos da hidralazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente controlada, entre 15° e 25°C, protegido da luz.
O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.Não deve ser utilizado fora deste prazo sob risco de ineficiência terapêutica.

"Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem."
"Não use medicamento com o prazo de validade vencido."

Fls 9774
Proc. Nº 02[illegible]
Ass

"Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original."

O**Nepresol**®solução injetável apresenta-se como uma solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nepresol®destina-se ao uso intramuscular, intravenoso lento e infusão intravenosa.

A dose deve ser sempre individualizada e ajustada de acordo com a pressão arterial do paciente.A administração parenteral de hidralazina deve ser sempre realizada com cautela e sob rigorosa supervisão médica.

A pressão arterial e a freqüência cardíaca devem ser verificadas frequentemente (a cada 5 minutos). Os níveis de pressão arterial podem começar a cair em poucos minutos após a injeção, com uma diminuição média máxima ocorrendo em 10 a 80 minutos. A resposta satisfatória pode ser definida como uma diminuição na pressão arterial diastólica para 90–100mmHg.

Doses:

Doses iniciais de 1 a 10mg, por injeção intravenosa lenta, que pode ser repetida, se necessário, após um intervalo de 20 a 30 minutos (para evitar diminuição brusca na pressão arterial, com redução crítica da perfusão cerebral ou útero-placentária).

Em crises hipertensivas, exceto pré-eclampsia/eclampsia, doses de até 40mg têm sido utilizadas.

A hidralazina pode ser administrada por infusão intravenosa contínua, iniciando com uma velocidade de fluxo de 200 a 300mcg/min. A velocidade de manutenção do fluxo deve ser determinada individualmente e, em geral, situa-sedentro da faixa de 50 a 150mcg/min.

Fls 9775
Proc. Nº 02
Ass

Pacientes com insuficiência renal pode exigir uma dose inferior. Em casos em que há um aumento previamente existente na pressão intra-craniana, diminuição da pressão arterial pode aumentar a isquemia cerebral.

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos das doses usuais para adultos.

Crianças:

Emergência hipertensiva: dose usual entre 0,1 a 0,5mg/kg, a cada quatro ou seis horas, IM/IV. Não exceder uma dose inicial de 20mg.

Injeção intravenosa lenta: 0,1 a 0,5mg/kg, a cada quatro ou seis horas, se necessário (não exceder 3mg/kg/dia ou 60mg/dia). Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais, doses de 1 a 10mg, repetidas a cada quatro ou seis horas, se necessário.

Infusão intravenosa contínua: 0,0125 a 0,05mg/kg/hora (não exceder 3mg/kg/dia). Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais, doses de 3 a 9mg/hora (não exceder 3mg/kg/dia).

Diluição e Administração:

Cada ampola apresenta 20mg. Dilui-se o conteúdo de uma ampola em 9mL de solução de cloreto de sódio 0,9%injetável para concentração de 2mg/mL.

Para adultos, adose inicial recomendada é de 1 a 5mg por via intravenosa, seguida por um período de 20 minutos de observação. Se não for obtido controle da pressão arterial (queda de 20% dos níveis iniciais ou PAD entre 90 e 100 mmHg) pode-se se administrar de 5mg a 10mg em intervalos de 20 minutos até uma dose cumulativa máxima de 40 mg. A ausência de resposta deve ser considerada como hipertensão refratária. O efeito hipotensor dura entre duas a seis horas.

Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Saúde da Mulher.Urgências e Emergências Maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. p.36.

Estudos demonstraram compatibilidade de cloridrato de hidralazina com solução de cloreto de sódio 0,9% na concentração de 200 a 400mg/L.

Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 16 ed. Bethesda (MD): ASHP; 2011. p.836.

Fls 9776
Proc. Nº 02...23
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	Incomum (Infrequente)
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	Muito rara

Sistema cardiovascular

Muito comuns: taquicardia, palpitação.

Comuns: *flushing*(rubor), hipotensão, sintomas de angina.

Incomuns: edema, insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: respostas pressóricas paradoxais.

Sistema nervoso central e periférico

Muito comum: cefaleia.

Incomum: vertigens.

Muito raras: neurites periféricas, polineurites, parestesia (os mesmos podem ser revertidos pela administração de piridoxina) e tremor.

Sistema músculoesquelético

Comuns: artralgia, mialgia, edema articular, cãibras.

Pele e anexos

Incomum: *rash*(erupção cutânea).

Sistema urogenital

Incomuns: proteinúria, creatinina plasmática aumentada, hematúria, algumas vezes associada à glomerulonefrite.

Muito raras: insuficiência renal aguda, retenção urinária.

9777
Fls
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

Trato gastrintestinal

Comuns: distúrbios gastrintestinais, diarreia, náusea, vômitos.

Incomuns: icterícia, hepatomegalia, função hepática anormal, algumas vezes associada à hepatite.

Muito rara: íleo paralítico.

Sangue

Incomuns: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia com ou sem púrpura.

Muito raras: anemia hemolítica, leucocitose, linfadenopatia, pancitopenia, esplenomegalia, agranulocitose.

Efeitos psicossomáticos

Incomuns: agitação, anorexia, ansiedade.

Muito raras: depressão, alucinações.

Órgãos do sentido

Incomuns: aumento do lacrimejamento, conjuntivite, congestão nasal.

Reações de hipersensibilidade

Incomuns: síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária, vasculite, eosinofilia, hepatite.

Trato respiratório

Incomum: dispneia, dor pleural.

Outros

Incomuns: febre, perda de peso, mal-estar, turgência vascular difusa.

Muito rara: exoftalmia.

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

9778
Fls
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

10. SUPERDOSE

Sintomas frequentes na superdose são a hipotensão, taquicardia e rubor cutâneo generalizado, isquemia miocárdica e arritmia cardíaca também podem ocorrer. Superdose severa pode resultar em choque profundo. Tratamento: a assistência ao sistema cardiovascular é a primeira providência a ser tomada. O choque deve ser tratado com expansores de volume, se possível sem recorrer a vasopressores. Caso um vasopressor seja necessário, deve ser usado aquele com menor possibilidade de produzir ou agravar uma arritmia cardíaca. Digitalização pode ser necessária. A função renal deve ser monitorizada e assistida conforme a exigência do caso.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.0298.0089

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho / rótulo

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Fls 9779
Proc. Nº 02.[illegible]
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

R_0089_01

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
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	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
11/03/2021	Pendente	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-------	-------	-------	-------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
01/03/2019	0193821/19-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2017	0166617/17-7	Alteração do local de fabricação do medicamento	24/12/2018	Dizeres legais	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
18/05/2017	0929597/17-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2016	2367192/16-9	Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril	13/03/2017	I- Identificação do medicamento	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
20/04/2016	1587573/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-------	-------	-------	-------	Correção de erros ortográficos e de percentagem.	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 25 e 50 ampolas de 1 mL
12/02/2016	1587573/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-------	-------	-------	-------	Nova apresentação de 36 ampolas.	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 36 e 50 ampolas de 1 mL
30/06/2014	0513741/14-1	10457 – SIMILAR-Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-------	-------	-------	-------	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	20mg/mL Sol Inj.- Caixa contendo 50 ampolas de 1 mL

Fls 9780
Proc. Nº

9781

CSL Behring

Proc. Nº 02[illegible]23

Ass.

Rhophylac®

imunoglobulina humana anti-D

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução injetável

300 microgramas/2 mL

9782
CSL Behring
Fls
Proc. Nº 02
Ass

Rhophylac®
imunoglobulina humana anti-D

APRESENTAÇÃO
Rhophylac® 300 microgramas: embalagem com 1 seringa preenchida com 2 mL de solução injetável de imunoglobulina humana anti-D (300 microgramas /2 mL) e 1 agulha para injeção.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL da solução contém:
imunoglobulina humana anti-D..... 150 microgramas (750 UI)
Excipientes: glicina, cloreto de sódio, albumina humana e água para injetáveis.
Rhophylac® não contém conservantes.

O produto contém um máximo de 30 mg/mL de proteínas do plasma humano, dos quais 10 mg/mL são de albumina humana utilizada como estabilizante. Pelo menos 95% das outras proteínas do plasma são IgG.
Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG1 84,1%, IgG2 7,6%, IgG3 8,1% e IgG4 1,0%.
Rhophylac® contém no máximo 5 microgramas/mL de IgA.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Prevenção da isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativo.
Profilaxia pré-natal:
-Gravidez/Profilaxia pré-natal na gestação de uma criança RhD-positivo;
-Abortamento/ameaça de abortamento, gravidez ectópica ou mola hidatiforme;
-Hemorragia transplacentária resultante de hemorragia antes do parto, amniocentese, biópsia coriônica, procedimentos de manipulação obstétrica, por exemplo, versão externa ou trauma abdominal.
Profilaxia pós-parto:
-Parto de uma criança RhD-positivo (D, Dfraco, Dparcial).
É considerado que a gravidez tem incompatibilidade RhD quando o feto/bebe é RhD-positivo ou RhD desconhecido ou se o pai é RhD-positivo ou RhD-desconhecido.

Tratamento de pessoas RhD-negativo após transfusões incompatíveis de sangue RhD-positivo ou outros produtos contendo células vermelhas do sangue.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os dados de eficácia apresentados nesta seção baseados nos estudos clínicos ZLB 98-012 e ZLB 98-011, fornecem suporte para a administração de 300 mcg de Rhophylac® pelas vias IM (intramuscular) ou IV (intravenosa) na 28ª semana de gravidez ou até 72 horas após o parto para prevenir a imunização em mulheres RhD-negativo que tiveram um filho RhD-positivo.
O estudo ZLB 98-012 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos, em mulheres RhD- negativo grávidas. Os objetivos primários do estudo foram avaliar o perfil

9783
CSL Behring
Proc. Nº 02
Ass

farmacocinético do Rhophylac® administrado por via IV ou IM a mulheres grávidas na 28ª semana de gravidez e demonstrar a comparabilidade das duas vias de administração para fornecer o efeito protetor de IgG anti-RhD até o nascimento. Os objetivos secundários incluíram avaliações de segurança, tolerabilidade e eficácia de 300 mcg de Rhophylac®. As mulheres que deram à luz crianças RhD-positivo receberam uma segunda dose em até 72 horas após o parto. A via de administração para a profilaxia pós-parto ficou a critério do investigador e da paciente. O desfecho de eficácia foi a prevenção da imunização contra o Rhesus avaliada pela medida dos níveis séricos maternos de IgG anti-RhD 6 meses após o parto de crianças RhD-positivo.

No total, 15 mulheres foram randomizadas para receber 300 mcg de IgG anti-D, via IM ou IV na 28ª semana de gestação. Uma mulher foi excluída do estudo por ser RhD-positivo. Das 14 mulheres restantes, 8 tiveram filhos RhD- positivo. Todas receberam uma dose de 300 mcg de Rhophylac® até 72 horas após o parto. Seis meses após o parto, o teste de Coombs foi negativo para todas as 8 pacientes.

O estudo ZLB 98-011 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos, em mulheres RhD-negativo grávidas. O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de Rhophylac® 300 mcg administrado antes e após o parto em mulheres RhD-negativo com risco de se tornarem imunizadas contra o antígeno Rhesus. O objetivo secundário foi comparar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança das vias de administração IV e IM. As mulheres RhD-negativo receberam Rhophylac® 300 mcg na 28ª semana de gestação e 72 horas após o parto de um bebê RhD-positivo. A medida de resultado de eficácia primária foi a incidência de imunização RhD em pacientes que tiveram filhos RhD-positivo. A eficácia foi avaliada através da busca de anticorpos anti-D (teste de antiglobulina indireto) no sangue antes da administração da 28ª semana e depois de 6 a 9 meses do parto de uma criança RhD-positivo. A análise secundária de eficácia foi a comparação da incidência de imunização RhD entre as mulheres que receberam Rhophylac® pela via IV e pela via IM. Do total de 432 mulheres grávidas, 270 deram à luz um bebê RhD- positivo, das quais 248 pacientes da população Per Protocol (116 receberam Rhophylac® IV e 132 receberam Rhophylac® IM) foram avaliadas para imunização RhD 6 a 11,5 meses após o parto. Passados 6 meses do parto, 23 pacientes foram detectadas com anti-D, das quais 22 pacientes tiveram resultados negativos para anti-D após 9 meses. As outras pacientes foram detectadas como D-fraco somente no teste com papaína. Estas pacientes, foram testadas novamente após 2,5 meses, onde foram negativas para anti-D. Os dados de eficácia não demonstraram nenhuma evidência de imunização contra o antígeno Rhesus em nenhuma paciente tratada com Rhophylac® 300 mcg, administrado tanto pela via IV quanto pela via IM.

Referências

Bichler J, Schöndorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in 489 pregnant RhD-negative women. BJOG. 2003;110:39-45.

MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, et al. Efficacy and safety of a new, 493 chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. Eur J Obstetr Gynecol 494 Reprod Biol. 2004;117:154-161.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Rhophylac® contém anticorpos IgG específicos contra antígenos RhD de eritrócitos humanos. Rhophylac® pode conter também anticorpos contra outros antígenos Rh, por exemplo, anticorpos anti-RhC.

CSL Behring
Fls 9784
Proc. Nº 02
Ass

Prevenção da isoimunização Rh (D)

Durante a gravidez, e especialmente no momento do parto, as hemácias do feto podem entrar na circulação materna. Quando a mulher é RhD-negativo e o feto é RhD-positivo, a mulher pode se tornar imunizada ao antígeno RhD e produzir anticorpos humanos anti-D, que atravessam a placenta e podem causar a hidropsia fetal/doença hemolítica do recém-nascido no próximo filho. A imunização passiva com imunoglobulina humana anti-D previne a imunização ao RhD em mais de 99% dos casos, desde que uma dose suficiente de imunoglobulina humana anti-D seja administrada o mais breve possível após a exposição às hemácias do feto RhD-positivo.
O mecanismo através do qual a imunoglobulina humana anti-D suprime a imunização às hemácias RhD-positivo não é conhecido. A supressão pode estar relacionada à depuração das hemácias Rh(D) positivas da circulação antes de alcançarem sítios imunocompetentes ou pode ocorrer devido a mecanismos mais complexos, que envolvem reconhecimento de antígenos estranhos e apresentação de antígeno por células apropriadas em locais apropriados na presença ou ausência de anticorpos.
Em voluntários sadios do sexo masculino RhD-negativo, ambas as administrações intravenosa e intramuscular de 200 microgramas (1000 UI) de Rhophylac®, 48 horas após a injeção de 5 mL de hemácias RhD-positivo, resultaram na depuração quase completa das hemácias RhD-positivo em 24 horas. Embora a administração intravenosa de Rhophylac® tenha provocado imediatamente o início do desaparecimento de hemácias, o início da eliminação das hemácias após a administração intramuscular foi atrasado, uma vez que a imunoglobulina humana anti-D deve primeiramente ser absorvida do local da injeção. Em média, 70% das hemácias injetadas foram depuradas 2 horas depois da administração intravenosa de Rhophylac®. Após a administração intramuscular, um grau semelhante de depuração de hemácias foi medido após 12 horas.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção e Distribuição
Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos aproximadamente 4 horas após a injeção intramuscular. A imunoglobulina humana anti-D administrada pela via intramuscular é lentamente absorvida na circulação e atinge a concentração máxima em 2 a 3 dias. Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos imediatamente após a injeção intravenosa de IgG, que é rapidamente distribuída entre o plasma e fluido extravascular. Duas a três semanas após a injeção, os níveis séricos estão alinhados e já não pode ser detectada diferença entre as duas vias de administração.
Eliminação
A imunoglobulina humana anti-D tem meia-vida de 3 a 4 semanas. Esta meia-vida pode variar individualmente de paciente para paciente. A meia-vida média em mulheres grávidas com níveis normais de IgG foi de 17 dias.
IgG e complexos IgG são quebrados nas células do sistema reticuloendotelial.

Propriedades toxicológicas
Não existem dados pré-clínicos relevantes para a imunoglobulina humana anti-D. Testes de doses repetidas e estudos de toxicidade embriofetal não foram realizados e são impraticáveis devido à indução e interferência de anticorpos. O potencial de causar efeitos mutagênicos de imunoglobulinas não foi estudado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CSL Behring
Fls 9785
Proc. Nº 02...23
Ass.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na "seção composição". Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas.
A via intramuscular é contraindicada em pessoas com trombocitopenia grave ou outros distúrbios de hemostasia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso do uso pós-parto, a imunoglobulina humana anti-D deve ser administrada somente para a mãe. Não deve ser administrada no recém-nascido.
O produto não se destina ao uso em indivíduos RhD-positivo ou em indivíduos já imunizados ao antígeno RhD.

Hipersensibilidade/Anafilaxia

Respostas alérgicas à imunoglobulina humana anti-D podem ocorrer mesmo em pacientes que toleraram administrações anteriores. Os pacientes devem ser informados dos sinais precoces de reações de hipersensibilidade inclusive erupção cutânea, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, dificuldade respiratória, hipotensão e anafilaxia. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade do efeito adverso. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.
Caso ocorram sintomas de alergia ou reações anafiláticas, é necessária a suspensão imediata da administração.
A concentração de IgA em Rhophylac® foi considerada abaixo do limite de detecção de 5 microgramas/mL. No entanto, o produto pode conter vestígios de IgA.
Embora a imunoglobulina humana anti-D tenha sido usada com sucesso para tratar pacientes selecionados deficientes em IgA, estes indivíduos possuem potencial para desenvolver anticorpos IgA e podem apresentar reações anafiláticas após a administração de medicamentos derivados de plasma contendo IgA. O médico deve, portanto, avaliar o benefício do tratamento com Rhophylac® em função dos riscos potenciais de reações de hipersensibilidade.

Reações hemolíticas

Pacientes que recebem transfusões incompatíveis, os quais recebem doses muito altas de imunoglobulina humana anti-D, devem ser monitorados clinicamente e por parâmetros biológicos, por conta do risco de reação hemolítica.

Obesidade

Há relatos de que a administração intramuscular de Rhophylac® em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 está associada a um risco de falta de eficácia. Portanto, em pacientes com IMC ≥ 30, é recomendada a administração intravenosa.
Rhophylac® contém até 11,5 mg (0,5 mmol) de sódio por seringa. Isso deve ser levado em consideração para pacientes sob uma dieta controlada de sódio.

Controle de Patógenos

Rhophylac® é produzida a partir de plasma humano.
Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, a seleção de doações individuais, pools de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos derivados de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser

CSL Behring
Fls 9786
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

totalmente descartada. Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.
As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), podendo ser de valor limitado contra vírus não envelopados, como o vírus da hepatite A (HAV) ou parvovírus B19.
Há experiência clínica comprovando que hepatite A ou parvovírus B19 não são transmitidos por imunoglobulinas e supõe-se também que o conteúdo de anticorpo contribui de modo importante na segurança viral.
É altamente recomendado que toda vez que Rhophylac® for administrado a um paciente, o nome e o número de lote do produto sejam registrados, de modo a manter uma correlação entre o paciente e o lote do produto.

Uso na gravidez e lactação
Este produto é usado na gravidez e imediatamente após o parto.
Este produto pode ser usado durante o aleitamento.

Doping
Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas
Rhophylac® não causa efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Na ausência de estudos de compatibilidade, Rhophylac® não deve ser misturado com outros medicamentos.

Vacinas de vírus vivo atenuado
A imunização ativa com vacinas de vírus vivo (por exemplo, sarampo, caxumba, rubéola ou varicela) deve ser adiada para 3 meses após a última administração de imunoglobulina humana anti-D, uma vez que a eficácia da vacina de vírus vivo pode ser prejudicada. Se for necessário administrar imunoglobulina humana anti-D dentro de 2 a 4 semanas após a vacinação com vírus vivo, a eficácia dessa vacinação pode ser prejudicada.

Interferência com testes sorológicos
Após a injeção de imunoglobulinas, a elevação transitória de vários anticorpos, transferidos de modo passivo ao sangue dos pacientes, pode levar a resultados falso-positivos em testes sorológicos. A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos, como A, B, Rh (C), Rh (D), pode interferir em alguns testes sorológicos para anticorpos contra hemácias, por exemplo, o teste de antiglobulina (teste de Coombs), particularmente em neonatos RhD-positivo cuja mãe recebeu profilaxia durante o pré-natal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Rhophylac® deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Manter a seringa preenchida embalada no blister dentro do cartucho para proteger da luz.
O prazo de validade é de 36 meses, desde que observados os cuidados de conservação. Rhophylac® não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem do produto.

CSL Behring
Fls 9787
Proc. Nº 02...23
Ass

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo claro. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos. A solução é ligeiramente hipertônica.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Apenas para uso intravenoso ou intramuscular

Como qualquer produto derivado do sangue, pacientes devem ficar em observação por pelo menos 20 minutos após a administração de Rhophylac®.
Rhophylac® deve atingir a temperatura ambiente (25°C) ou corporal antes de ser utilizado.
Rhophylac® é somente para uso único (uma seringa por paciente). Rhophylac® deve ser inspecionado visualmente para turvações ou depósitos antes da administração. A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.
Qualquer porção do produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado conforme os requerimentos legais.
Rhophylac® pode ser administrado por injeção intramuscular ou intravenosa lenta. Se grandes volumes forem necessários (> 5 mL) e se optar pela via intramuscular, é aconselhável administrá-los em porções divididas em diferentes partes do corpo. Em caso de distúrbios hemorrágicos, onde injeções intramusculares são contraindicadas, Rhophylac® deve ser administrado por via intravenosa.

Obesidade
Em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30, a administração intravenosa deve ser considerada (veja o item 5. Advertências e Precauções).

POSOLOGIA

As doses e programações de doses a seguir são recomendadas com base nos estudos clínicos realizados com Rhophylac®, entretanto, as diretrizes profissionais para o uso da imunoglobulina humana anti-D por via intravenosa ou intramuscular devem ser consideradas em cada país de aplicação.
A dose de imunoglobulina humana anti-D deve ser determinada de acordo com o nível de exposição a hemácias RhD-positivo, e baseada no conhecimento de que 0,5 mL de concentrado de hemácias RhD-positivo ou 1 mL de sangue RhD-positivo é neutralizado por aproximadamente 10 microgramas (50 UI) de imunoglobulina humana anti-D.

a) **Prevenção da isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativo**

a.1) Profilaxia pré-natal:

A dose recomendada é uma dose única de 300 microgramas aplicada preferencialmente entre as 28ª e 30ª semanas de gravidez, administrada por injeção intravenosa ou intramuscular. Caso a necessidade de profilaxia pré-natal seja identificada após a 30ª semana de gravidez, Rhophylac® não deve ser negado, mas deve ser administrado o quanto antes.

a.2) Profilaxia durante o pré-natal seguida de complicações na gravidez:

CSL Behring
Fls 9788
Proc. Nº 02

Uma única dose 300 microgramas deve ser administrada pela via intravenosa ou via intramuscular o mais breve possível dentro de 72 horas após o evento de risco. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto não deve ser negado, mas administrado o quanto antes. Se necessário, a administração de IgG anti-D deve ser repetida a cada 6 a 12 semanas até o momento do parto.

a.3) Profilaxia pós-parto:

Uma dose única de 300 microgramas (1500 UI) deve ser administrada o mais breve possível, dentro de 72 horas após o parto de uma criança RhD-positivo (D, D fraco, D parcial) por via intravenosa ou intramuscular. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto deve ser administrado o quanto antes. A dose pós-parto deve ser dada mesmo quando a profilaxia durante o pré-natal foi administrada e mesmo se existir uma atividade residual da profilaxia pré-natal no soro da mãe. Se houver suspeita de uma grande hemorragia fetomaterna (volume da hemorragia maior que 4 mL de sangue fetal Rh (D) positivo), por exemplo no caso de anemia fetal ou morte fetal intrauterina, sua extensão deve ser determinada por um método adequado, por exemplo teste de Kleihauer-Betke, para detecção de hemoglobina fetal (HbF) ou citometria de fluxo, que identifica especificamente eritrócitos Rh(D) positivos, doses adicionais de imunoglobulina humana anti-D devem ser administradas conforme indicação (10 microgramas (50UI) para cada 0,5 mL de hemácias fetais ou por 1 mL de sangue fetal Rh(D) positivo).

b) Transfusões incompatíveis de hemácias Rh(D) positivas em pacientes RhD-negativo

A dose recomendada é de 10 microgramа (50 UI) de imunoglobulina humana anti-D por 1 mL de sangue RhD-positivo transfundido ou por 0,5 mL de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos. A dose adequada deve ser determinada em consulta com um especialista em transfusão sanguínea. Testes de acompanhamento para hemácias RhD-positivo devem ser feitos a cada 48 horas, e mais imunoglobulina humana anti-D deve ser administrada até que todos os eritrócitos RhD-positivo sejam depurados da circulação. A via de administração intravenosa é recomendada, uma vez que atinge os níveis plasmáticos adequados de imunoglobulina humana anti-D imediatamente. Se a administração for intramuscular, doses altas devem ser administradas por vários dias. Uma dose máxima de 3000 microgramas (15000 UI) é suficiente mesmo que mais de 300 mL de sangue RhD-positivo ou 150mL de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos tenham sido transfundidos. Devido a um possível risco de hemólise, sugere-se não exceder a dose de 3000 microgramas (15000 UI)

c) População idosa

Como a posologia em caso de transfusões incompatíveis dependem do volume de sangue RhD positivo ou de concentrado de células vermelhas Rh(D) positivas transfundido, a dose recomendada em pacientes idosos (≥65 anos) não é considerada diferente à dos adultos. A dose apropriada, entretanto, deve ser determinada conforme orientações do especialista em transfusão sanguínea.

As recomendações de dose para prevenção da isoimunização ao RhD estão resumidas na tabela abaixo:

Indicação	Momento da administração	Dose
<u>Profilaxia pré-natal:</u> Profilaxia pré-natal programada	De 28 a 30 semanas de gestação	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)

CSL Behring
9789
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Profilaxia pré-natal seguida de complicações na gravidez	Dentro de 72 horas após o evento de risco	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)*
Profilaxia pós-parto	Dentro de 72 horas após o parto	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)*
Grande hemorragia fetomaterna (> 4 ml)	Dentro de 72 horas após o evento	Dose única de 300 microgramas (1500 UI) **acrescidos de** : • 10 microgramas (50 UI) por 0,5 ml de eritrócitos fetais Rh(D) positivas OU • 10 microgramas (50 UI) por 1 ml de sangue fetalRh(D) positive
Transfusões imcompatíveis	Dentro de 72 horas após a exposição	• 10 microgramas (50 UI) por 0,5 ml de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos transfundidos OU • 10 microgramas (50 UI) por 1 ml sangue Rh(D) positivo transfundido

* Pode haver necessidade de aumento da dose de Rhophylac® caso a paciente seja exposta a uma quantidade maior que 15 mL de eritrócitos fetais RhD-positivos. Neste caso, seguir as mesmas orientações descritas em "grande hemorragia fetomaterna"

9. REAÇÕES ADVERSAS

Quando imunoglobulinas anti-D são administradas pela via intramuscular, dor local e sensibilidade podem ser observadas no local da injeção.

As seguintes reações adversas foram relatadas de 592 pacientes em estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

A frequência foi avaliada usando os seguintes critérios:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1000 ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10000 e ≤ 1000)

Reação muito rara (≤ 1/10000)

Classe sistêmica	**Reação adversa**	**Frequência**
Distúrbio do sistema nervoso	Dor de cabeça	Incomum

CSL Behring
Fls 9790
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

Distúrbio na pele e tecidos subcutâneos	Reação cutânea, Eritema e Prurido.	Incomum
Distúrbio generalizado e no local de injeção	Pirexia, Mal estar, Calafrios.	Incomum
	No local de injeção: Inchaço, Dor, Eritema, Endurecimento, Calor, Prurido e Erupção cutânea.	Rara
Distúrbio do sistema imune	Hipersensibilidade, Choque anafilático	Rara
Distúrbio cardíaco	Taquicardia	Rara
Distúrbio vascular	Hipotensão	Rara
Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal	Dispneia	Rara
Distúrbio gastrointestinal	Náusea, Vômito	Rara
Distúrbio do tecido musculoesquelético e conjuntivo	Artralgia	Rara

Tem havido relatos espontâneos de hemólise intravascular severa quando imunoglobulina humana anti-D é administrada intravenosamente em pacientes Rh positivo com trombocitopenia imune primária. Há relatos de hemólise resultando em morte. A exata frequência deste efeito adverso não é conhecida. Para informações de segurança com relação aos agentes transmissíveis, ver item **Advertências e precauções**.

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

10. SUPERDOSE

Nenhum dado de overdose está disponível. As consequências da superdose são desconhecidas.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 10151.0121
Farm. Resp.: Cristina J. Nakai
CRF – SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring AG**
Berna – Suíça

Envasado e embalado por: **CSL Behring GmbH**
Marburg – Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32
CEP 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ: 62.969.589/0001-98

CSL Behring
Fls 9791
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

SAC
0800 600 8810
sac@cslbehring.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
CCDS_v3.0_v1

CSL Behring

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A 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
12/02/2014	0109364/14-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2014	0064585/14-1	1509 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/05/2014	0355101/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
12/08/2014	0655712/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	0462042/13-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração da AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE	21/07/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
17/10/2014	0937207/14-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

Fls 9792
Proc. Nº 02532/2023
Ass

16/12/2015	1092636/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, POSOLOGIA E MODO DE USAR, REAÇÕES ADVERSAS E SUPERDOSE	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
26/10/2016	2428134/16-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
21/12/2016	2627638/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/10/2016	2407759/16-3	1920 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	09/11/2016	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
10/08/2017	1675626/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/07/2015	0643622/15-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	01/08/2016	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
28/02/2018	0153991/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/10/2016	2376929/16-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	29/01/2018	POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

Fls 9793
Proc. Nº 02[illegible]/23
Ass.

28/05/2018	0427725/18-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	APRESENTAÇÃO, COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / POSOLOGIA E MODO DE USAR E DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
			02/04/2018	0249401/18-9	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	15/05/2018	COMPOSIÇÃO, PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? / INDICAÇÕES, RESULTADOS DE EFICÁCIA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?/ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
25/11/2020	4163177/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/03/2022	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/05/2021	1814399/21-7	11975 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	11/02/2022	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?, 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?, 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?, 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

Fls 9794
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

CSL Behring

							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO, 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, 9. REAÇÕES ADVERSAS, COMPOSIÇÃO E DIZERES LEGAIS		

Fls 9795
Proc. Nº 02[illegible]
Ass

hipolabor
Fls 9796
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

cloridrato de lidocaína

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

20 mg/mL

hipolabor
Fls 9797
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

cloridrato de lidocaína
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
cloridrato de lidocaína

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução injetável

APRESENTAÇÕES:
2% - Caixa contendo 100 ampolas de 5 mL.
2% - Caixa contendo 25 frascos-ampola de 20 mL.

USO PARENTERAL

SEM VASOCONSTRITOR - ANESTESIA LOCORREGIONAL - NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável a 2% contém:
cloridrato de lidocaína ..... 20 mg*
* equivalente a 21,33 mg de cloridrato de lidocaína monoidratado
Veículo q.s.p ..... 1 mL
(cloreto de sódio, metilparabeno, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, 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% 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 1% e 2% contém o anestésico local cloridrato de lidocaína associado ou não à epinefrina 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.
cloridrato de lidocaína 1% e 2% sem epinefrina é uma solução estéril, apirogênica. O pH da solução sem vasoconstritor é de 5,0 a 7,0.
Os frascos-ampola contém metilparabeno como conservante.

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 a 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

Fls 9798
hipolabor
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

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.
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.
Para evitar a injeção intravascular, deverá ser realizada 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-aminobenzoico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.

As soluções de anestésicos locais contendo conservantes antimicrobianos (como por exemplo metilparabeno) não devem ser usadas para anestesia intratecal porque a segurança desses agentes não foi estabelecida em relação à injeção intratecal, intencional ou acidental.

Fls 9799
hipolabor
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

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 a 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 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 de estes 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.

Fls 9800
hipolabor
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 (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: ampola de vidro transparente contendo 5 mL e frasco-ampola de vidro transparente contendo 20 mL.
Características organolépticas: solução incolor e inodoro.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
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.
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.
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.

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 60mL; dose total 5 a 300mg
Infiltração Regional Intravenosa: concentração: 0,5%; volume 10 a 60mL; dose total 50 a 300mg
Bloqueio Nervoso Periférico Braquial: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20mL; dose total 225 a 300mg
Bloqueio Nervoso Periférico Dental: concentração: 2,0 %; volume 1 a 5mL; dose total 20 a 100mg
Bloqueio Nervoso Periférico Intercostal: concentração: 1,0 %; volume 3mL; dose total 30mg
Bloqueio Nervoso Periférico Paravertebral: concentração: 1,0 %; volume 3 a 5mL; dose total 30 a 50mg
Bloqueio Nervoso Periférico Pudendo (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10mL; dose total 100mg

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

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

Fls: 9801
hipolabor
Proc. Nº 025/w23
Ass

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

* 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.

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.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA RETIRADA DA TAMPA PLÁSTICA DO FRASCO-AMPOLA

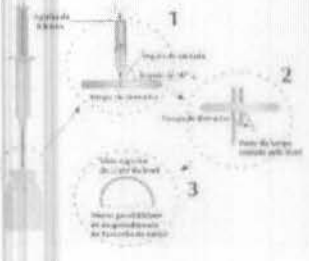


Deixar o frasco na posição de aproximadamente 90°. Com a ponta do dedo polegar, pressione a tampa plástica para cima, cuidadosamente, até o seu desprendimento.

MODO DE USAR
Inspecione visualmente a solução antes da administração. Não utilize o produto se houver mudança de coloração ou presença de material particulado, ou qualquer outra alteração que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.
Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção da agulha no frasco-ampola, proceder 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. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área marcada. (ISO 7864)

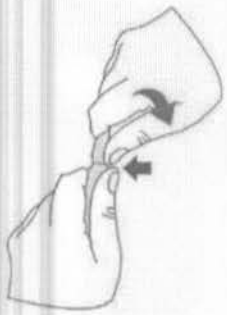
Desenho a seguir



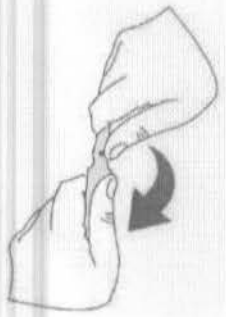
Fls 9802
hipolabor
Ass

Orientações para abertura da ampola:
A ampola de cloridrato de lidocaína injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.
No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.
Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):
1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):
1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.



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.

Fls 9803
Proc. Nº 023/2023
Hipolabor
Ass

Alérgicas: As reações alérgicas são caracterizadas por lesões cutâneas, urticária, edema ou reações anafilactóides.
As reações alérgicas podem ser resultantes da sensibilidade ao agente anestésico local, aos bissulfitos ou ao metilparabeno usado como conservante em frascos de múltiplas doses. 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. Subseqüentes reações adversas podem depender particularmente da quantidade de fármaco administrado no espaço subaracnóideo. Isto pode 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 ultra-curta, 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: 1.1343.0102
Farm.: Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA.
Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fls 9804
hipolabor
Proc. Nº 025/2023
Ass

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/11/2022.

Rev. 14

hipolabor

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
NA	NA	NA	25/07/2009	552438/09-5	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Bula	Aguardando análise	Inclusão da informação de como abrir a ampola com anel de ruptura (Vibrav).	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
NA	NA	NA	17/11/2011	987436/11-4	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Bula	02/12/2012	Inclusão da informação "Modo de Usar", a fim de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção da agulha no frasco-ampola.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
NA	NA	NA	24/05/2012	0430166/12-8	1418 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Bula	13/08/2012	Inclusão da orientação quanta a posição adequada para retirada da tampa plástica do frasco-ampola.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
08/07/2016	2044630/16-6	10459 – Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
28/10/2019	2614606/19-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização conforme bula padrão; - Composição.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL

Fls 9805
Proc. Nº 25351.2023
Ass
10

01/04/2021	1254263/21-6	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
16/08/2022	4559245/22-3	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL
26/05/2023	NA – Objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação do nome do IFA - Composição	VPS	20mg/mL: - Caixa contendo 100 ampolas x 5 mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola x 20 mL

Fls 9806
Proc. Nº 02x/2023
Ass

9807
Fls
Proc. Nº 025/2023
Ass.

União Química
farmacêutica nacional S/A

ERGOMETRIN®

(maleato de metilergometrina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

0,2 mg/mL

Fls 9808
Proc. Nº 02...23
Ass.

ERGOMETRIN®

maleato de metilergometrina

Solução injetável

União Química
farmacêutica nacional S/A

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 0,2 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO SUBCUTÂNEO/INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (SC/IV/IM)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
maleato de metilergometrina: .....0,2 mg
Veículo: álcool etílico, ácido tartárico, glicerol, ácido maleico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Controle ativo do terceiro estágio do trabalho de parto (com a finalidade de promover a separação da placenta e reduzir a perda de sangue).
Tratamento da atonia e da hemorragia uterinas que ocorrem:
– durante e após o terceiro estágio do trabalho de parto
– associadas com operação cesariana
– no pós-aborto
Tratamento da subinvolução do útero, da loquiometria e da hemorragia puerperal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Num estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado, com 1.574 parturientes o uso de maleato de metilergometrina associado à ocitocina reduziu a taxa de hemorragia pós-parto na mesma proporção que o uso e misoprostol associado à ocitocina [3,5% (14/398) e 3,2% (13/404) respectivamente; P = NS]. Esses dois grupos de tratamento apresentaram resultados superiores aos grupos tratados com misoprostol e ocitocina em monoterapia. As combinações de misoprostol + ocitocina e maleato de metilergometrina + ocitocina diminuíram a duração do terceiro período do trabalho de parto e reduziram a incidência de hemorragia pós-parto e a necessidade adicional de ocitócicos.[1]
Em outro estudo prospectivo, aberto e ativo-controlado, 438 parturientes foram designadas para receber: ocitocina IV em bolo no final do 2° estágio do trabalho de parto (n = 82); ocitocina IV em infusão contínua no final do 2° estágio do trabalho de parto (n = 95); ocitocina IV em bolo após o 3° estágio do trabalho de parto (n = 52); maleato de metilergometrina IV em bolo no final do 2° estágio do trabalho de parto (n = 70); maleato de metilergometrina IV em infusão contínua no final do 2° estágio do trabalho de parto (n = 79); e maleato de metilergometrina IV em bolo após o 3° estágio do trabalho de parto (n = 60). A duração do 3° estágio do trabalho de parto no grupo tratado com maleato de metilergometrina IV em bolo imediatamente após a saída do ombro anterior do concepto (4,8 + 2,1 min) foi significantemente mais curta que a dos grupos tratados com maleato de metilergometrina e ocitocina IV em bolo após o 3° estágio do trabalho de parto (i.e. a expulsão da placenta) (6,4 + 3,0 e 6,3 + 2,5 min respectivamente; $p < 0,01$). As necessidades de uso repetido de uterotônicos e as variações na concentração de hemoglobina não foram diferentes entre os 6 grupos de tratamento, e as taxas de eventos adversos foram baixas e semelhantes.[2]

Referências Bibliográficas:
1. Caliskan E *at al*. Oral Misoprostol for the Third Stage of Labor: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2003; 101,921-927.
2. Fujimoto M *et al*. Prevention of postpartum hemorrhage by uterotonic agents: comparison of oxytocin and methylergometrine in the management of the third stage of labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85,1310-1314.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
Grupo farmacoterapêutico: ocitócico (código ATC G02A B01).
A metilergometrina, um derivado semissintético do alcaloide natural ergometrina, é um potente e específico agente uterotônico. Atua diretamente no músculo liso uterino e aumenta o tônus basal, a frequência e a amplitude das contrações rítmicas. Comparado com outros alcaloides do *ergot*, o efeito da metilergometrina no sistema nervoso central e no sistema cardiovascular é menos pronunciado. O efeito ocitócico forte e seletivo da metilergometrina resulta de suas ações específicas como agonista parcial e antagonista em receptores alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos. Todavia, isso não exclui totalmente o aparecimento de complicações vasoconstritoras (ver item "9. Reações adversas").

Propriedades farmacocinéticas
O início da ação de ERGOMETRIN ocorre dentro de 30 a 60 segundos após injeção intravenosa e de 2 a 5 minutos após injeção intramuscular, mantendo-se por 4 a 6 horas.
Absorção
Em estudos conduzidos em mulheres voluntárias sadias sob jejum, demonstrou-se que a absorção oral de 0,2 mg de maleato de metilergometrina foi rápida, atingindo uma concentração máxima plasmática ($C_{máx}$) de 3,243 ± 1,308 picograma/mL em um tempo de 1,12 ± 0,82 horas ($t_{máx}$). Para uma injeção de 0,2 mg por via intramuscular, observam-se os seguintes valores: $C_{máx}$ de 5,918 ± 1,952 picograma/mL e $t_{máx}$ de 0,41 ± 0,21 hora.
Distribuição
Após injeção IV, a metilergometrina é rapidamente distribuída do plasma para os tecidos periféricos dentro de, no máximo, 2 a 3 minutos. Em mulheres voluntárias sadias, o volume de distribuição é de 56,1 ± 17,0 litros. Não se sabe se a droga atravessa a barreira hematoencefálica.

Fls 9809
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

Biotransformação/metabolismo
A metilergometrina é metabolizada principalmente no fígado. O caminho metabólico da droga ainda não foi pesquisado em seres humanos. Nos estudos *in vitro*, verificou-se N-desmetilação e hidroxilação do anel fenílico.
Eliminação
Em mulheres voluntárias sadias, após administração oral, o *clearance* (depuração) plasmático é de 14,4 ± 4,5 litros por hora e a meia-vida de eliminação é de 3,29 ± 1,31 horas. Um estudo em homens voluntários demonstrou que cerca de 3% da dose oral é eliminada como droga inalterada na urina. A droga é principalmente eliminada com a bile nas fezes. A metilergometrina é também secretada no leite materno. Após 1 hora da administração única oral de 250 microgramas de metilergometrina, a proporção leite / plasma foi de 0,18 ± 0,03. A meia vida de metilergometrina reportada no leite é de 2,3 ± 0,3 h.
Dados de segurança pré-clínicos
O potencial genotóxico de metilergometrina não foi determinado. Não existem estudos disponíveis que avaliem o potencial carcinogênico de maleato de metilergometrina. Estudos padrões com animais de fertilidade e toxicidade reprodutiva não foram realizados com metilergometrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Gravidez, primeiro estágio do trabalho de parto e segundo estágio do trabalho de parto antes do aparecimento do ombro anterior (ERGOMETRIN não deve ser utilizado na indução ou na potencialização do trabalho de parto); hipertensão grave, pré-eclampsia e eclampsia; doença vascular oclusiva (inclusive cardiopatia isquêmica); sépsis e hipersensibilidade conhecida a metilergometrina, ou outro alcaloide do *ergot* ou a qualquer outro componente da formulação.

ERGOMETRIN não deve ser utilizado para indução ou potencialização do trabalho de parto.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- Recomendações gerais na administração
Quando a apresentação é pélvica ou em outros casos de apresentações anormais, ERGOMETRIN não deve ser administrado antes que o nascimento da criança esteja finalizado e, em gravidez múltipla, somente após nascer a última criança.
O controle ativo do terceiro estágio de parto requer supervisão obstétrica.
Injeção intramuscular é a via de administração recomendada. As injeções intravenosas devem ser administradas lentamente por um período de no mínimo 60 segundos, com monitoramento cauteloso da pressão sanguínea. A injeção intra ou periarterial deve ser evitada.

- Hipertensão e insuficiência da função hepática ou renal
Deve-se ter cautela na presença de hipertensão leve ou moderada (ERGOMETRIN é contraindicado na hipertensão grave) ou em distúrbios da função hepática ou renal.

- Doença arterial coronariana
Pacientes com doença arterial coronariana ou com fatores de risco para doença arterial coronariana (por exemplo, tabagismo, obesidade, diabetes, colesterol alto) podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de isquemia miocárdica e infarto associado a metilergometrina induzida por vasoespasmo (ver item "9. Reações adversas").

- Erros de medicação
Administração acidental a recém-nascidos foi reportada. Nestes casos de sobredose neonatal acidental, sintomas como depressão respiratória, convulsões, cianose e oligúria foram relatados. Além disso, tem sido relatada encefalopatia em lactentes que apresentaram sinais e sintomas, tais como irritabilidade, agitação e letargia. O tratamento deve ser sintomático, nos casos mais graves suporte respiratório e cardiovascular foi necessário. Casos fatais foram relatados na ausência de tratamento adequado (ver item "10. Superdose").

Gravidez
O uso de ERGOMETRIN na gravidez é contraindicado devido à potente atividade uterotônica.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Tem sido demonstrado que maleato de metilergometrina pode reduzir a secreção de leite, bem como ser excretado no leite materno (ver "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas"). Foram observados casos isolados de intoxicação em lactentes cujas mães receberam o medicamento por vários dias. Um ou mais dos seguintes sintomas foram observados (desaparecendo com a suspensão da medicação): pressão arterial elevada, bradicardia ou taquicardia, vômito, diarreia, inquietude e convulsões.
Em virtude das possíveis reações adversas para a criança e pela redução da secreção do leite, não se recomenda usar ERGOMETRIN durante a lactação. Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com ERGOMETRIN e pelo menos por 12 horas após a administração da última dose. O leite secretado durante este período deve ser descartado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
A metilergometrina pode causar vertigem e convulsões. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas, especialmente durante o início do tratamento com ERGOMETRIN.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Alcaloides do *ergot* são substratos do CYP3A.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado
- Inibidores do CYP3A4
O uso concomitante de ERGOMETRIN e inibidores potentes do CYP3A, como os antibióticos macrolídeos (por exemplo, troleandomicina, eritromicina, claritromicina), protease do HIV ou inibidores da transcriptase reversa (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) ou antifúngicos azois (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol) deve ser evitado, uma vez que pode resultar em uma exposição elevada a metilergometrina e toxicidade ao *ergot* (vasoespasmo e isquemia das extremidades e outros tecidos).

Fls 9810
Proc. Nº 025/2023
Ass.

- bromocriptina
O uso concomitante de bromocriptina e ERGOMETRIN no puerpério não é recomendado, pois a metilergometrina pode potencializar o efeito vasoconstritor de outros alcaloides de *ergot*.
- Prostaglandinas
Prostaglandinas (por exemplo, sulprostone, dinoprostona, misoprostol) facilitam a contração do miométrio, portanto, ERGOMETRIN pode potencializar a ação uterina das prostaglandinas e vice-versa. O uso concomitante com estes fármacos não é recomendado.

Interações a serem consideradas
- Inibidores menos potentes do CYP3A4
Cautela é requerida ao utilizar ERGOMETRIN concomitantemente com inibidores menos potentes do CYP3A, uma vez que isto pode resultar na exposição aumentada a metilergometrina (por exemplo, cimetidina, delavirdina, suco de *grapefruit*, quinupristina e dalfopristina).
- Vasoconstritores, triptanos, simpatomiméticos e outros alcaloides de *ergot*
Deve-se ter cautela quando ERGOMETRIN for utilizado simultaneamente a outros vasoconstritores ou outros alcaloides do *ergot*. A metilergometrina pode potencializar os efeitos vasoconstritores/vasopressores de outras drogas, tais como triptanos (receptores agonistas 5HT1B/1D), simpatomiméticos (inclusive aqueles utilizados em anestesia local) ou outros alcaloides do *ergot*.
- Betabloqueadores
Deve-se ter cautela quando ERGOMETRIN é usado simultaneamente com betabloqueadores. Administração concomitante com betabloqueadores pode potencializar a ação vasoconstritora dos alcaloides de *ergot*.
- Anestésicos
Anestésicos, como halotanos e metoxifluoranos, podem reduzir o potencial ocitócico de **ERGOMETRIN** (ver item 8. "Posologia e modo de usar").
- Indutores do CYP3A4
Drogas (por exemplo, nevirapina, rifampicina) que são fortes indutores do CYP3A4 são prováveis de diminuir a ação farmacológica de ERGOMETRIN.
- trinitrato de glicerina e outras drogas antianginosas
A metilergometrina induz vasoconstrição e pode reduzir o efeito do trinitrato de glicerina e outras drogas antianginosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
População alvo geral
Controle ativo do terceiro estágio do trabalho de parto
Injeção intramuscular (IM) é a via de administração recomendada. Quando administrada por via intravenosa (IV), a dose deve ser administrada lentamente durante um período não inferior a 60 segundos (ver item "5. Advertências e precauções").
A dose recomendada de ERGOMETRIN é: 1 mL (0,2 mg) em injeção intramuscular ou 0,5 a 1 mL (0,1 a 0,2 mg) em injeção intravenosa lenta, após a saída do ombro anterior ou, o mais tardar, imediatamente após o nascimento da criança. A expulsão da placenta, que é normalmente separada pela primeira forte contração após a administração de ERGOMETRIN, deverá ser auxiliada manualmente mediante manobras compressivas sobre o fundo do útero.
Em caso de parto sob anestesia geral, a dose recomendada é de 1 mL (0,2 mg) por injeção intravenosa lenta.
Tratamento da atonia / hemorragia uterina
Injeção intramuscular (IM) é a via de administração recomendada. Quando administrada por via intravenosa (IV), a dose deve ser administrada lentamente durante um período não inferior a 60 segundos (ver item "5. precauções e Advertências").
A dose recomendada de ERGOMETRIN é: 1 mL (0,2 mg) em injeção intramuscular ou 0,5 a 1 mL (0,1 a 0,2 mg) em injeção intravenosa lenta. A dose pode-se repetir a cada 2 a 4 horas e, quando necessário, até 5 doses dentro de 24 horas.
Tratamento de subinvolução, loquiometria e hemorragia puerperal
A dose recomendada de ERGOMETRIN é: 0,5 a 1 mL (0,1 a 0,2 mg) em injeção subcutânea ou intramuscular, até 3 vezes ao dia e geralmente por até 5 dias.
Populações especiais
Insuficiência renal / hepática
Cautela deve ser exercida na presença de insuficiência da função renal ou hepática (ver item "5. Precauções e advertências").

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas estão listadas pelo sistema de classes de órgãos MedDRA. Em cada sistema de classe, as reações adversas estão classificadas por sua frequência, com a mais frequente primeiro. Em cada grupo de frequência, as reações adversas estão classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum: (≥1/10); comum: (≥1/100 e <1/10); incomum: (≥1/1.000 e <1/100), raras: (≥1/10.000 e <1.000); muito raras: (<1/10.000).

Distúrbios do sistema imune
muito raras: reações anafiláticas.

Distúrbios do sistema nervoso central
comum: cefaleia;
incomum: tontura e convulsão;
muito raras: alucinações.

Fls 9811
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Distúrbios do ouvido e do labirinto
muito raras: ruídos nos ouvidos.

Distúrbios cardíacos
incomum: dor no peito;
raras: bradicardia, taquicardia, palpitações;
muito raras: infarto do miocárdio, arteriospasmo coronariano.

Distúrbios vasculares
comum: hipertensão;
incomum: hipotensão;
raras: vasoconstrição, vasoespasmo, espasmo arterial;
muito raras: tromboflebite.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastínico
muito raras: congestão nasal.

Distúrbios do trato gastrintestinal
incomum: vômitos, náuseas;
muito raras: diarreia.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo
comum: erupções cutâneas;
incomum: hiperidrose.

Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo
muito raras: espasmos musculares.

Gravidez, puerpério e condições perinatais
comum: dores abdominais (causadas por contrações uterinas).

Reações adversas a medicamento a partir de relatos espontâneos pós-comercialização e casos de literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com maleato de metilergometrina a partir de relatos espontâneos e casos de literatura. Devido a estas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência, que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas pelo sistema de classes de órgãos MedDRA. Em cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas a medicamentos estão classificadas em ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sistema nervoso
Acidente cerebrovascular, parestesia.

Distúrbios cardíacos
Fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, angina pectoris, bloqueio atrioventricular.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Náusea, vômito, hipertensão ou hipotensão, dormência, formigamento e dores nas extremidades, depressão respiratória, convulsões e coma.
Tratamento
Sintomático, sob estrita monitorização dos sistemas cardiovascular e respiratório.
Se for necessário sedar o paciente, benzodiazepínicos podem ser utilizados.
No caso de espasmos arteriais graves devem-se administrar vasodilatadores, como nitroprussiato de sódio, fentolamina ou di-hidralazina. No caso de constrição coronariana, deve-se tratar com antianginosos apropriados, por exemplo, nitratos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0126

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100

Fls 9812
Proc. Nº 025/2023
Ass.

CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/02/2022.

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
02/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO (VOCABULÁRIO CONTROLADO) DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
10/08/2021	3130826/21-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
06/08/2021	3071511/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
16/05/2016	1758762/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
11/02/2016	1256978/16-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
21/07/2015	0642496/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

Fls 9813
Proc. Nº 02032023

21/07/2015	0642392/15-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML
12/07/2013	0565461/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 0,2 mg/mL SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

Fls 9814
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Fls 9815
hipolabor
Proc. Nº 025/2023
Ass

cloridrato de metoclopramida

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

5 mg/mL

Fls 9816
hipolabor
Proc. Nº 025/2023
Ass

cloridrato de metoclopramida
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
cloridrato de metoclopramida

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução injetável

APRESENTAÇÃO:
5 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL

USO ADULTO – USO INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
cloridrato de metoclopramida.....5 mg
Excipiente q.s.p.....1 mL
(cloreto de sódio, bissulfito de sódio, hidróxido de sódio, ácido cloridrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de:
-Distúrbios da motilidade gastrintestinal;
-Náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias à medicamentos).
Este medicamento é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrintestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e a segurança antiemética de metoclopramida podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico.
Grumberg et al.(1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia – cisplatina – randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética do cloridrato de metoclopramida em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum à todos. No estudo randomizado duplo-cego de Anthony L.B. et al. (1986) comparando a eficácia antiemética entre a administração medicamentosa oral e a intravenosa de metoclopramida, envolvendo 66 pacientes, comprovou-se que tanto a via oral como a via intravenosa são equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
Este medicamento é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.
A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrintestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.
A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfincter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados. Aumenta o tônus de repouso do esfincter esofágico inferior.
Propriedades farmacocinéticas
A metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal.
Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos:
-Em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade à metoclopramida ou a qualquer componente da fórmula;
-Em que a estimulação da motilidade gastrintestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrintestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrintestinal;
-Em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outros fármacos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
-Em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;

Fls 9817
Proc. Nº 025/2023
hipolabor
Ass.

-Em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
-Em combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo;
-Doença de Parkinson;
-Histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5 redutase.
Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária.
Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (vide "Reações Adversas"). Essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculógiras, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo.
O tratamento com metoclopramida não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.
Respeite o intervalo de tempo de ao menos 6 horas, especificado no item "posologia", entre cada administração de metoclopramida, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose.
A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.
Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, um dos sintomas da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), e a administração de metoclopramida deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM).
Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.
A metoclopramida injetável contêm metabissulfito de sódio, o qual pode desencadear reações do tipo alérgica incluindo choque anafilático e de risco à vida ou crises asmáticas menos severas em pacientes suscetíveis. A prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa, sendo mais frequente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.
A injeção intravenosa de metoclopramida deve ser feita lentamente, durando no mínimo 3 minutos, para evitar o aparecimento de ansiedade e agitação transitórias, porém intensas, seguido de sonolência, que pode ocorrer com a administração em tempo menor do que 3 minutos.
Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide "Posologia e Modo de Usar").
Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas apropriadas.
A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:
-Desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalemia e hipomagnesemia);
-Síndrome do intervalo QT longo;
-Bradicardia.
Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos Classes IA e III, antidepressivos triciclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide "Reações Adversas").
Gravidez e lactação
Estudos em pacientes grávidas (>1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas (>300) indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva.
Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez. Devido às suas propriedades farmacológicas, assim como outras benzamidas, caso a metoclopramida seja administrada antes do parto, distúrbios extrapiramidais no recém-nascido não podem ser excluídos. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas. Deve-se escolher entre interromper a amamentação ou abster-se do tratamento com metoclopramida durante a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.
Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Populações especiais
Pacientes idosos
A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados.
Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.
Crianças e adultos jovens
As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose.
O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (vide "Contraindicações").
Para combinações de metoclopramida
O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos não é recomendado.
Uso em pacientes diabéticos

Fls 9818
Proc. Nº 025/2023
hipolabor
Ass

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia.

Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, consequentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina ≤ 15mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.

Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa (clearance de creatinina de 15 – 60mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 50%.

Uso em pacientes com câncer de mama

A metoclopramida pode aumentar os níveis de prolactina, o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer sonolência após a administração de metoclopramida, potencializada por depressores do sistema nervoso central, álcool; a habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas pode ficar prejudicada.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática severa, a dose deve ser reduzida em 50%.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa ou agonistas dopaminérgicos e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

Combinações a serem evitadas: álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinações a serem levadas em consideração:

-Anticolinérigicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos, antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.

-Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.

-Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.

-Devido aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.

-digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária a cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.

-ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessário cuidado com a monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.

-mivacúrio e suxametônio: injeção de metoclopramida pode prolongar a duração do bloqueio neuromuscular (através da inibição no plasma da colinesterase).

-Inibidores potentes da CYP2D6 tal como fluoxetina. Os níveis de exposição de metoclopramida são aumentados quando coadministrado com inibidores potentes da CYP2D6 como, por exemplo, a fluoxetina.

Exames de laboratórios

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de metoclopramida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de metoclopramida solução injetável deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Aspecto físico: ampola de vidro âmbar contendo 2mL.

Características organolépticas: solução incolor, odor característico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de cloridrato de metoclopramida injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta especifica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

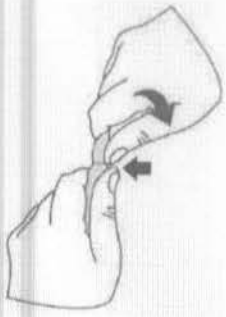
Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.

Fls 9819
hipolabor
Proc. Nº 02
Ass

4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.



Não deve ser misturado a outros medicamentos na mesma aplicação.

Solução injetável via intravenosa

A injeção intravenosa de metoclopramida deve ser feita lentamente, durante no mínimo 3 minutos, para evitar o aparecimento de ansiedade e agitação transitória (porém intensa), seguida de sonolência, decorrente da administração rápida.

Solução injetável via intramuscular

A injeção intramuscular de metoclopramida deve ser aplicada lentamente e não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma seringa. Não deve ser administrada em altas doses, ou por períodos prolongados, sem o controle de um médico.

Devido ao risco potencial de reações cardiovasculares severas, incluindo parada cardíaca, as soluções injetáveis devem ser utilizadas somente em locais que possuem equipamento de ressuscitação.

Uso em adultos:

1 ampola a cada 8 horas, via intramuscular ou intravenosa.

Exame radiológico do trato gastrintestinal:

1 a 2 ampolas, via intramuscular ou intravenosa, 10 minutos antes do início do exame.

Não há estudos dos efeitos de metoclopramida administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

Populações especiais

Pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia.

Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, consequentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com clearance de creatinina inferior a 40 mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum (≥ 10%)

Fls 9820
hipolabor 2023
Ass

Reação comum (≥ 1% e < 10%)
Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%)
Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%)
Reação muito rara (< 0,01%)
Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

Sistema nervoso
Muito comum: sonolência.
Comum: sintomas extrapiramidais, mesmo após administração de dose única do fármaco, principalmente em crianças e adultos jovens (vide "Advertência e Precauções"), síndrome parkinsoniana, acatisia.
Incomum: distonia e discinesia agudas, diminuição do nível de consciência.
Raro: convulsões.
Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide "Advertências e Precauções"), Síndrome Neuroléptica Maligna.

Distúrbios psiquiátricos
Comum: depressão.
Incomum: alucinação.
Raro: confusão.
Desconhecido: ideias suicidas.

Distúrbio gastrintestinal
Comum: diarreia.

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo
Desconhecido: metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 redutase, principalmente em neonatos (vide "Advertências e Precauções").
Sulfaemoglubinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos*
Incomum: amenorreia, hiperprolactinemia.
Raro: galactorreia.
Desconhecido: ginecomastia.
*Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração
Comum: astenia.
Incomum: hipersensibilidade.
Desconhecido: Reações anafiláticas (incluindo choque anafilático particularmente com a formulação intravenosa).

Distúrbios cardíacos
Incomum: bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa.
Desconhecido: bloqueio atrioventricular particularmente com a formulação intravenosa, parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia (vide "Posologia e Modo de Usar – Administração").
Aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (vide "Contraindicações").
Prolongamento do intervalo QT e Torsade de pointes (vide "Quando não devo usar este medicamento?").

Distúrbios vasculares
Comum: hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.
Incomum: choque, síncope após uso injetável.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas
Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento
O tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepínas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e antiparkinsonianos em adultos).
Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.
Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0149
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

Fls 9821
Proc. Nº 025/2023
hipolabor

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010 • CNPJ: 19.570.720/0001-10
SAC 0800 031 1133
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/08/2022.

Rev. 04

hipolabor

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
29/10/2019	2625758/19-1	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização conforme bula padrão; - Composição.	VPS	5 mg/mL - Caixa com 100 ampolas x 2mL
01/04/2021	1254306/21-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	5 mg/mL - Caixa com 100 ampolas x 2mL
14/07/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	5 mg/mL - Caixa com 100 ampolas x 2mL

Fls 9822
Proc. Nº 0757/2023
Ass.

Fls 9823
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

METRONIDAZOL

BOLSA SOLUFLEX®

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

5 mg/mL

Fls 9824
Proc. Nº 023/2023
Ass

metronidazol

Medicamento genérico - Lei nº 9.787 de 1.999

HALEXISTAR
Indústria Farmacêutica S/A

APRESENTAÇÃO
Solução para infusão de metronidazol 5 mg/mL. Embalagem contendo 60 bolsas plásticas de 100mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA
SISTEMA FECHADO - SOLUFLEX®
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
metronidazol (D.C.B.: 05902) 5mg (0,5%)
Excipientes: fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

Conteúdo Eletrolítico:
cloreto (Cl^-) ..... 128 mEq/L
sódio (Na^+) ..... 131 mEq/L
fosfato (HPO_4^{2-}) ..... 3 mEq/L

Osmolaridade: ..... 262 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
O metronidazol está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteroides, *Fusobacterium sp; Clostridium sp; Eubacterium sp*, e cocos anaeróbios. Está indicado, também, na prevenção e tratamento das infecções pós-cirúrgicas, nas quais os anaeróbios tenham sido identificados ou suspeitados.
O metronidazol para infusão deve ser administrado em pacientes para os quais a via oral está contraindicada ou impossibilitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia do metronidazol para infusão é confirmada no estudo de Corder, onde foi usado o produto em pacientes com quadros clínicos de apendicite gangrenosa, perfurada ou com peritonite. Foram envolvidas nesse estudo comparativo com cefoxitina, 97 pacientes divididos em 2 grupos (48 pacientes no grupo tratado com metronidazol e 49 pacientes no grupo tratado com cefoxitina). Nesse estudo randomizado, o resultado final apresentado foi além de que o metronidazol, na apendicite grave se apresentou mais eficaz do que a cefoxitina, sendo também sua meia-vida maior em comparação a cefoxitina [1].
Outro estudo realizado por Lansade confirmou a eficácia de metronidazol injetável em profilaxia de pacientes com apendicite aguda. Nesse estudo randomizado, realizado em um ano, foram analisadas 200 crianças com apendicite, onde um grupo com 100 crianças recebeu metronidazol pré-operatório de apendicite aguda e outro grupo de 100 crianças não recebeu antibioticoterapia profilática. O resultado foi de que a eficácia de metronidazol foi confirmada com índice de complicações de 1% e no grupo que não recebeu antibioticoterapia profilática foi de 9% [2].
Saario confirmou também a eficácia de metronidazol para infusão em um estudo prospectivo controlado, envolvendo 203 pacientes com apendicite aguda em curso, onde um grupo recebeu, após a confirmação de apendicite gangrenosa ou inflamada, antibioticoterapia e outro controle não recebeu antibiótico. No grupo controle, a incidência de complicações foi de 17,5% e no grupo que recebeu metronidazol essa incidência ficou em apenas 3,4%, confirmando a eficácia de metronidazol para infusão [3].

Referências Bibliográficas
1. Corder AP, et al. Metronidazole v. cefoxitin in severe appendicitis--a trial to compare a single intraoperative dose of two antibiotics given intravenously. Postgrad Med J. 1983 Nov; 59(697):720-3.
2. Lansade A, et al. Antibiotic prevention with a single dose of metronidazole in appendectomy in children. AnnChir. 1989;43(3):207-9.
3. Saario I, et al. Metronidazole prophylaxis against wound infection in patients undergoing appendicectomy. Ann Chir Gynaecol. 1981;70(2):71-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta o seguinte espectro de atividade antimicrobiana: Espécies habitualmente sensíveis (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus. Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, Bacteroides sp, Bacteroides fragilis, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella.*

9825
Fls
Proc. Nº 025/2023
Ass

Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium, Eubacterium.*
Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*
Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.*

Propriedades farmacocinéticas
A absorção máxima ocorre ao final da infusão.
Distribuição
Após uma única infusão intravenosa de 500 mg de metronidazol em 20 minutos, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 8 horas, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 12 horas, o pico sérico médio é de 13 µg/mL. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 10%.
A distribuição é rápida e a concentração tecidual é alta nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, vesícula biliar, pele, LCR, saliva, líquido seminal, secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite.

Biotransformação
O metronidazol é metabolizado em 2 metabólitos conjugados, que apresentam uma atividade antimicrobiana de 10 a 30%.

Excreção
As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto a concentração no cólon é baixa. A excreção é principalmente urinária (40 a 70% de metronidazol não metabolizado, considerando para 20% do total), causando uma coloração marrom ou avermelhada na urina. A eliminação fecal é baixa.
Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é idêntica, não havendo necessidade de ajuste posológico. Em caso de hemodiálise, o metronidazol é rapidamente eliminado e a meia-vida de eliminação é reduzida a 2 horas e 30 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O metronidazol é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

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 uso do metronidazol para tratamento de duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (Ver em "**Carcinogenicidade e Mutagenicidade**").
Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizado quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura, vertigem e crises convulsivas.
Os pacientes devem ser alertados que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).
Os pacientes devem ser aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).
Foram reportados casos de hepatotoxidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol, deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco – benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.
Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado. Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e parar de utilizar metronidazol.
Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas severas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) com metronidazol (vide Reações adversas). Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ, NET ou PEGA, o tratamento com metronidazol deve ser imediatamente interrompido.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com metronidazol. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Gravidez e lactação
O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

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

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Populações especiais
Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosos.
O metronidazol deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.
O metronidazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Fls 9826
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (Ver em, "**9. REAÇÕES ADVERSAS**").

Carcinogenicidade
O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Mutagenicidade
O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias *in vitro*. Em estudos conduzidos em células de mamíferos *in vitro*, assim como em roedores ou humanos *in vivo*, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos enquanto outros não.
Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Interferência com exames laboratoriais
O metronidazol pode interferir com determinados tipos de exames de sangue (aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], lactato desidrogenase [LDH], triglicerídeos, glicose), o que pode levar a um falso negativo ou a um resultado anormalmente baixo. Essas determinações analíticas baseiam-se na diminuição da absorbância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD). A interferência ocorre devido à semelhança nos picos de absorção de NADH (340 nm) e metronidazol (322 nm) em pH 7.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e, no mínimo, 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

5-fluoruracila: diminuição do "clearance" do 5-fluoruracila, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O metronidazol deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto metronidazol ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

Prazo de validade: 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.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento em geladeiras para ser novamente reutilizado em pacientes.

Aspecto: líquido límpido, levemente amarelado e 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 metronidazol pode ser administrado isolado ou concomitantemente (mas separadamente) com outros agentes antibacterianos, por via intravenosa. A perfusão deve ser feita à razão de 5 mL por minuto.

Tratamento

9827
Fls
Proc. Nº 025/2023
Ass

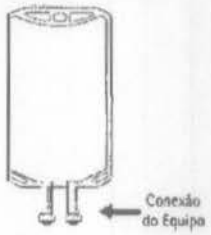
Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 bolsa plástica de 100 mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas ou 3 bolsas plásticas de 100 mL (1500 mg de metronidazol) em dose única.

Crianças menores de 12 anos: mesmo procedimento utilizado para o adulto, mas a dose intravenosa deve ser estabelecida à base de 1,5 mL (7,5 mg de metronidazol) a cada 8 horas ou 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso corporal (em dose única).

Prevenção
Adultos e crianças maiores de 12 anos: 3 bolsas plásticas de 100 mL (1500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa uma hora antes da cirurgia. Esta dosagem fornece níveis bactericidas por 24 horas. Quando ocorrer contaminação durante o ato cirúrgico ou deiscência da anastomose, deve-se repetir esta dose 24 horas após.

Crianças menores de 12 anos: mesmo esquema utilizado no adulto, sendo que a dose é de 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso.
Não há estudos dos efeitos de metronidazol injetável administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Soluflex (Trilaminado)



Pequenas gotículas entre a bolsa e a sobrebolsa podem estar presentes e é característico do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.

9. REAÇÕES ADVERSAS
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 ≤1.000);
Reação muito rara (≤1/10.000).

Distúrbios gastrintestinais:
Desconhecida: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar, incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/ sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios do sistema imunológico:
Rara: choque anafilático.
Desconhecida: angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso:
Muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; cefaleia, convulsões, tontura.
Desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos:
Muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações.
Desconhecida: humor depressivo.

Distúrbios visuais:
Muito rara: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores.
Desconhecida: neuropatia óptica /neurite.

Distúrbios do ouvido e labirinto:
Desconhecida: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.

Distúrbios cardíacos:
Desconhecida: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

Distúrbios no sangue e no sistema linfático:
Muito rara: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares:

Fls 9828
Proc. Nº 023/2023
Ass

Muito rara: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.

Distúrbios na pele e tecido cutâneo:
Muito rara: "rash", erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, prurido, rubor, urticária.
Desconhecida: erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais:
Desconhecida: febre.

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

10. SUPERDOSE
Apesar de a correta via de administração desta apresentação de metronidazol ser intravenosa e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais. Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve. Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S. Nº: 1.0311.0119
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO nº 5554

HALEXISTAR
Indústria Farmacêutica S/A

Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/08/2022.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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
---	---	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	- Inclusão da bula do produto em bolsa PEBD. Sem alteração do conteúda da bula para as apresentações em Bolsa Soluflex	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
11/11/2022	4930336/22-8	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2022	4930336/22-8	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2022	- Adequação ao medicamento referência - 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
15/03/2022	1117337/22-7	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2022	1117337/22-7	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2022	- Adequação ao medicamento referência	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
16/12/2021	7233693/21-8	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2021	7233693/21-8	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2021	- Adequação ao medicamento referência - Alteração da frase de empilhamento das caixas	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
30/06/2021	2532523/21-2	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	2532523/21-2	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	- Adequação ao medicamento referência	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
18/02/2021	0656582/21-4	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2021	0656582/21-4	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC	18/02/2021	- Alteração no item **9. REAÇÕES ADVERSAS**	VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS

Fls 9829
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass.

					60/12				SIST FECH X 100 ML
18/11/2020	4065835/20-0	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2020	4065835/20-0	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2020	- Alteração na **COMPOSIÇÃO** - Alteração no item 7. **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** - Alteração do Responsável Técnico	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
18/09/2019	2202177/19-9	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2019	2202177/19-9	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2019	- Alteração da Apresentação - Alteração do Acondicionamento da Bolsa - Alteração na Osmolaridade - Alteração no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – desenho da bolsa - Alteração no item 9. REAÇÕES ADVERSAS – frase de alerta - Alteração do Responsável Técnico - Alteração nos Dizeres Legais	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
31/08/2018	0858230/18-1	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2018	0229326/18-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2018	Atualização do dizeres legais. Adequação as bulas do medicamento referência.	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 70 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML
28/02/2018	0157123/18-1	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	2257006/17-3	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	Atualização da bula em adequação do medicamento de referência. Adequação ao Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos	Bula VP e Bula VPS	Solução para Infusão, 5mg/ml sol infus iv env bolsa plas x 100 Ml
20/02/2018	2623095/16-0	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	2523935/16-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2016	Atualização da bula em adequação do medicamento de referência.	Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 Ml

Fls 9830
Proc. Nº 0232023
Ass.

19/09/2016	2299110/16-7	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	2219922/16-5	10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração texto de bula – RDC 60/12	25/08/2016	Atualização da bula em adequação do medicamento de referência.	Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 Ml
18/08/2016	2195602/16-2	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2016	1888026/16-6	10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração texto de bula – RDC 60/12	08/06/2016	Foi retificado apenas o Histórico de Alteração da Bula do Paciente.	Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 Ml
17/08/2016	2191252/16-1	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2016	1888026/16-6	10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/06/2016	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 Ml
27/06/2016	1986315/16-2	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2016	1888026/16-6	10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/06/2016	Atualização da bula em adequação a bula do medicamento referência.	Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 mL
17/04/2015	0334663/15-3	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	1068368/13-2	10451 MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	Inclusão de frase de alerta no item COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 mL
06/06/2014	0452174/14-9	10452 –GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	1068368/13-2	10258 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	8. Quais os males que Este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas	Bula VP e Bula VPS	Solução Injetável, 5mg/ml sol inj iv env bolsa plas x 100 mL

Fls 9831
Proc. Nº 02532023
Ass

Fls 9832
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass.

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

METRONIDAZOL

BOLSA PEBD

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

5 mg/mL

Fls 9833
Proc. Nº 02...
Ass

metronidazol

Medicamento genérico - Lei nº 9.787 de 1.999

isofarma

APRESENTAÇÃO
Solução para infusão de metronidazol 5 mg/mL. Embalagem contendo 60 bolsas plásticas de 100mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA
SISTEMA FECHADO - POLIETILENO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
metronidazol (D.C.B.: 05902) 5mg (0,5%)
Excipientes: fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

Conteúdo Eletrolítico:
cloreto (Cl^-) ..... 128 mEq/L
sódio (Na^+) ..... 131 mEq/L
fosfato (HPO_4^{2-}) ..... 3 mEq/L

Osmolaridade: ..... 262 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
O metronidazol está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteroides, *Fusobacterium sp; Clostridium sp; Eubacterium sp*; e cocos anaeróbios. Está indicado, também, na prevenção e tratamento das infecções pós-cirúrgicas, nas quais os anaeróbios tenham sido identificados ou suspeitados.
O metronidazol para infusão deve ser administrado em pacientes para os quais a via oral está contraindicada ou impossibilitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia do metronidazol para infusão é confirmada no estudo de Corder, onde foi usado o produto em pacientes com quadros clínicos de apendicite gangrenosa, perfurada ou com peritonite. Foram envolvidas nesse estudo comparativo com cefoxitina, 97 pacientes divididos em 2 grupos (48 pacientes no grupo tratado com metronidazol e 49 pacientes no grupo tratado com cefoxitina). Nesse estudo randomizado, o resultado final apresentado foi além de que o metronidazol, na apendicite grave se apresentou mais eficaz do que a cefoxitina, sendo também sua meia-vida maior em comparação a cefoxitina [1].
Outro estudo realizado por Lansade confirmou a eficácia de metronidazol injetável em profilaxia de pacientes com apendicite aguda. Nesse estudo randomizado, realizado em um ano, foram analisadas 200 crianças com apendicite, onde um grupo com 100 crianças recebeu metronidazol pré-operatório de apendicite aguda e outro grupo de 100 crianças não recebeu antibioticoterapia profilática. O resultado foi de que a eficácia de metronidazol foi confirmada com índice de complicações de 1% e no grupo que não recebeu antibioticoterapia profilática foi de 9% [2].
Saario confirmou também a eficácia de metronidazol para infusão em um estudo prospectivo controlado, envolvendo 203 pacientes com apendicite aguda em curso, onde um grupo recebeu, após a confirmação de apendicite gangrenosa ou inflamada, antibioticoterapia e outro controle não recebeu antibiótico. No grupo controle, a incidência de complicações foi de 17,5% e no grupo que recebeu metronidazol essa incidência ficou em apenas 3,4%, confirmando a eficácia de metronidazol para infusão [3].

Referências Bibliográficas
1. Corder AP, et al. Metronidazole v. cefoxitin in severe appendicitis--a trial to compare a single intraoperative dose of two antibiotics given intravenously. Postgrad Med J. 1983 Nov; 59(697):720-3.
2. Lansade A, et al. Antibiotic prevention with a single dose of metronidazole in appendectomy in children. AnnChir. 1989;43(3):207-9.
3. Saario I, et al. Metronidazole prophylaxis against wound infection in patients undergoing appendicectomy. Ann Chir Gynaecol. 1981;70(2):71-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta o seguinte espectro de atividade antimicrobiana:
Espécies habitualmente sensíveis (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, Bacteroides sp, Bacteroides fragilis, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella.*
Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium, Eubacterium.*
Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*
Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.*

Propriedades farmacocinéticas
A absorção máxima ocorre ao final da infusão.
Distribuição

Fls 9834
Proc. Nº 02/2023
Ass

Após uma única infusão intravenosa de 500 mg de metronidazol em 20 minutos, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 8 horas, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 12 horas, o pico sérico médio é de 13 µg/mL. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 10%.
A distribuição é rápida e a concentração tecidual é alta nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, vesícula biliar, pele, LCR, saliva, líquido seminal, secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite.

Biotransformação
O metronidazol é metabolizado em 2 metabólitos conjugados, que apresentam uma atividade antimicrobiana de 10 a 30%.

Excreção
As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto a concentração no cólon é baixa. A excreção é principalmente urinária (40 a 70% de metronidazol não metabolizado, considerando para 20% do total), causando uma coloração marrom ou avermelhada na urina. A eliminação fecal é baixa.
Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é idêntica, não havendo necessidade de ajuste posológico. Em caso de hemodiálise, o metronidazol é rapidamente eliminado e a meia-vida de eliminação é reduzida a 2 horas e 30 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O metronidazol é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

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 uso do metronidazol para tratamento de duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (Ver em "**Carcinogenicidade e Mutagenicidade**").
Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizado quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura, vertigem e crises convulsivas.
Os pacientes devem ser alertados que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).
Os pacientes devem ser aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).
Foram reportados casos de hepatotoxidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol, deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco – benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.
Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado. Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e parar de utilizar metronidazol.
Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas severas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) com metronidazol (vide Reações adversas). Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ, NET ou PEGA, o tratamento com metronidazol deve ser imediatamente interrompido.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com metronidazol. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Gravidez e lactação
O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

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

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Populações especiais
Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosos.
O metronidazol deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.
O metronidazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (Ver em, "**9. REAÇÕES ADVERSAS**").

Carcinogenicidade
O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Fls 9835
Proc. Nº 025/2023
Ass

Mutagenicidade
O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias *in vitro*. Em estudos conduzidos em células de mamíferos *in vitro*, assim como em roedores ou humanos *in vivo*, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos enquanto outros não.
Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Interferência com exames laboratoriais
O metronidazol pode interferir com determinados tipos de exames de sangue (aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], lactato desidrogenase [LDH], triglicerídeos, glicose), o que pode levar a um falso negativo ou a um resultado anormalmente baixo. Essas determinações analíticas baseiam-se na diminuição da absorbância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD). A interferência ocorre devido à semelhança nos picos de absorção de NADH (340 nm) e metronidazol (322 nm) em pH 7.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e, no mínimo, 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

5-fluoruracila: diminuição do "clearance" do 5-fluoruracila, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O metronidazol deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto metronidazol ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

Prazo de validade: 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.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento em geladeiras para ser novamente reutilizado em pacientes.

Aspecto: líquido límpido, levemente amarelado e 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 metronidazol pode ser administrado isolado ou concomitantemente (mas separadamente) com outros agentes antibacterianos, por via intravenosa. A perfusão deve ser feita à razão de 5 mL por minuto.

Tratamento
Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 bolsa plástica de 100 mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas ou 3 bolsas plásticas de 100 mL (1500 mg de metronidazol) em dose única.

Crianças menores de 12 anos: mesmo procedimento utilizado para o adulto, mas a dose intravenosa deve ser estabelecida à base de 1,5 mL (7,5 mg de metronidazol) a cada 8 horas ou 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso corporal (em dose única).

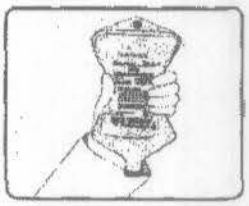
Prevenção

Fls 9836
Proc. Nº 023/2023
Ass.

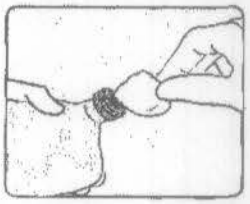
Adultos e crianças maiores de 12 anos: 3 bolsas plásticas de 100 mL (1 500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa uma hora antes da cirurgia. Esta dosagem fornece níveis bactericidas por 24 horas. Quando ocorrer contaminação durante o ato cirúrgico ou deiscência da anastomose, deve-se repetir esta dose 24 horas após.

Crianças menores de 12 anos: mesmo esquema utilizado no adulto, sendo que a dose é de 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso.
Não há estudos dos efeitos de metronidazol injetável administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

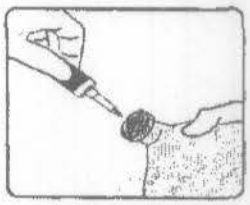
PARA ADMINISTRAÇÃO DA SOLUÇÃO PARENTERAL



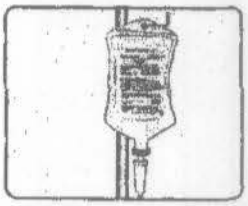
1 - Para segurança do paciente, verifique se existem vazamentos apertando a embalagem primária. Caso detecte vazamento de solução, não utilize o medicamento, pois sua esterilidade estará comprometida. Comunique a ocorrência ao SAC da empresa através do endereço eletrônico.



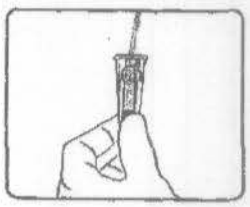
2 - Remova o lacre de proteção do acesso somente na hora do uso. Realize a assepsia da embalagem primária e de seu bico de acesso com Álcool 70%.



3 - Conecte o equipo de infusão da solução no disco de elastômero que lacra o contato da solução com o ambiente externo.



4 - Suspenda a bolsa contendo a solução, apenas pela alça de sustentação.



5 - Administre a solução por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS
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 ≤1.000);
Reação muito rara (≤1/10.000).

Distúrbios gastrintestinais:
Desconhecida: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar, incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/ sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios do sistema imunológico:
Rara: choque anafilático.
Desconhecida: angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso:

9837
Fls
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; cefaleia, convulsões, tontura.
Desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos:
Muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações.
Desconhecida: humor depressivo.

Distúrbios visuais:
Muito rara: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores.
Desconhecida: neuropatia óptica /neurite.

Distúrbios do ouvido e labirinto:
Desconhecida: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.

Distúrbios cardíacos:
Desconhecida: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

Distúrbios no sangue e no sistema linfático:
Muito rara: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares:
Muito rara: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.

Distúrbios na pele e tecido cutâneo:
Muito rara: "rash", erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, prurido, rubor, urticária.
Desconhecida: erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais:
Desconhecida: febre.

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

10. SUPERDOSE
Apesar de a correta via de administração desta apresentação de metronidazol ser intravenosa e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais. Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve. Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S. Nº: 1.0311.0119
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO nº 5554

Fabricado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Eusébio – CE

Registrado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/03/2023

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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
---	---	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – GENÉRICO Notificação De Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	- Adequação da bula para inclusão das informações do produto que será produzido na unidade nordeste: - Inclusão da informação **SISTEMA FECHADO – POLIETILENO** - **6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?** Inclusão da informação relacionada a bolsa PEBD; Inclusão da informação do local de fabricação e registro.	VP	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML
							- Adequação da bula para inclusão das informações do produto que será produzido na unidade nordeste: - Inclusão da informação **SISTEMA FECHADO – POLIETILENO** - **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** Inclusão da informação relacionada a bolsa PEBD; Inclusão da informação do local de fabricação e registro.	VPS	

Fls 9838
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass.

Fls 9839
hipolabor
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

cloridrato de naloxona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Injetável

0,4 mg/mL

9840
Fls
Proc. Nº 025/2023
hipolabor

cloridrato de naloxona
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
cloridrato de naloxona

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:
0,4 mg/mL – Cartucho com 10 ampolas contendo 1 mL
0,4 mg/mL – Caixa com 25 ampolas contendo 1 mL
0,4 mg/mL – Caixa com 50 ampolas contendo 1 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO INTRAVENOSO / INTRAMUSCULAR / SUBCUTÂNEO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
cloridrato de naloxona.....0,4 mg
Veículo q.s.p.....1 mL
(cloreto de sódio, ácido cloridrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
O cloridrato de naloxona, um antagonista de opioide, é um congênere da oximorfona.
Difere estruturalmente da oximorfona pela substituição do grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio por um grupo alila.

1. INDICAÇÕES
O cloridrato de naloxona é um antagonista de opioide indicado para o tratamento de emergência de superdose ou intoxicação aguda por opioide, suspeita ou comprovada, que se manifesta por depressão respiratória e/ou depressão do sistema nervoso central. Este medicamento também pode ser usado para a reversão completa ou parcial dos efeitos adversos de opioides, especialmente depressão respiratória, causados com seu uso terapêutico e para o diagnóstico de superdose aguda, suspeita ou conhecida, por opioides. São exemplos de opioides: morfina, metadona, nalbufina, tramadol, buprenorfina e sufentanila.
O cloridrato de naloxona também é utilizado para a reversão da depressão respiratória em neonatos de mães que receberam opioides durante o trabalho de parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
2.1 Adultos
Depressão Respiratória
O estudo de Gueneron avalia a eficácia de duas doses de naloxona por via intravenosa a fim de evitar efeitos colaterais não respiratórios e depressão respiratória após a administração de 200 mcg de fentanil epidural. Foram estudados três grupos de oito pacientes: Grupo I - pacientes receberam uma dose de 0,4 mg de naloxona IV, seguida de infusão de naloxona, a uma taxa de 10 mcg. kg^{-1}. hr^{-1}. Grupo II - pacientes receberam uma dose de carga de 0,2 mcg naloxona seguido por uma infusão de naloxona a uma taxa de 5 mcg. kg^{-1}. hr^{-1}. Grupo III - pacientes receberam uma infusão de solução salina, a uma taxa de 20 ml/h. Os valores basais de VE/PET CO2, foram 2,34 ± 1,01; 2,14 ± 0,66 e 2,68 ± 1,14 L. min^{-1}.mm Hg^{-1}, respectivamente, nos grupos I, II, e III. O fentanil diminuiu significativamente estes valores em relação aos níveis de linha de base em cada grupo: -21 ± 16%, -22± 17%, e -19 ± 32%, respectivamente, nos grupos I, II e III. Trinta minutos após o início da infusão de naloxona, o valor da VE/PET CO2, aumentou significativamente no grupo I (22 ± 14% em relação ao valor antes da naloxona - P <0,05), diminuiu significativamente no grupo III (-11 ± 17% em relação ao valor antes da naloxona - P <0,05), e manteve-se inalterada no grupo II (+ I0 ± 25% em relação ao valor antes da naloxona). A naloxona reverteu a depressão respiratória associada ao fentanil epidural, porém houve uma diminuição concomitante na qualidade de analgesia.

Gueneron JP, Ecoffey CI, Carli P, Benhamou D, Gross JB. Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fentanyl. Anesth Analg. 1988 Jan;67(1):35-8.

O estudo de Rawal, duplo-cego, controlado por placebo, avalia duas concentrações diferentes de naloxona em infusão IV na analgesia e nos efeitos adversos da morfina epidural. Quarenta e cinco pacientes submetidos à cirurgia de vesícula biliar aos quais foi fornecida analgesia pós-operatória com 4 mg de morfina epidural. Foram divididos em 3 grupos: 5 $mcg.kg^{-1}$- h^{-1}; 10 $mcg.kg^{-1}$- h^{-1}, ou solução salina, por 12 horas. A dor foi avaliada pela escala analógica visual (VAS) a cada hora e pelo questionamento direto ao paciente. Demanda adicional de analgésico foi anotada. A frequência respiratória foi monitorada a cada 15 minutos e gasometria arterial foi analisada a cada 2 h por 24 h. Pico de fluxo expiratório (PFE) foi registrado em 6 e 24 h no pós-operatório.
Cinética da naloxona foi analisada pelo método de radioimunoensaio modificado (RIA). Todos os pacientes tiveram de bom a excelente alívio da dor pós-operatória com a morfina. A naloxona, 5 mcg.kg-1- h-1, não parece ter qualquer efeito sobre a analgesia epidural com morfina. A infusão de naloxona, na dose de 10 $mcg.kg^{-1}$- h^{-1} reduziu a duração da analgesia por cerca de 25%, associada a uma demanda maior de analgesia. A reversão completa da analgesia não foi vista em nenhum paciente. Valores de PaCO2 também foram melhores nestes grupos, em comparação com os valores do grupo placebo. Os autores concluem

Fls 9841
Proc. Nº 020/2023
hipolabor
ASS

que a infusão de naloxona em baixa dose (5 mcg.kg^{-1}- h^{-1}) evita a depressão respiratória pela morfina epidural sem afetar sua analgesia, e que a naloxona reverte a analgesia proporcionada pela morfina de um modo dependente da dose.

Rawal N, Schött U, Dahlström B, Inturrisi CE, Tandon B, Sjöstrand U, Wennhager M. Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. Anesthesiology. 1986 Feb;64(2):194-201.

Existem evidências limitadas que suportam o uso da naloxona no manejo de efeitos adversos relacionados ao uso de opioides baseadas, principalmente, em relatos de casos e estudos não controlados havendo necessidade de pesquisas adicionais de melhor qualidade.

Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev, 2006.

McNicol E. et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. Journal of pain, 2003

Superdose/intoxicação aguda por opioides

Revisão bibliográfica da Organização Mundial de Saúde mostra as várias situações em que a naloxona foi utilizada em situação de superdose de opioides, sob a forma de Diretrizes.

Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper UNODC/WHO 2013.

American Heart Association publica em 2010 o *"Guidelines for cardiopulmonary Resuscitattona and Eergency Cardivascular Care"* onde aborda a toxicidade dos opioides e o uso da naloxona como antagonista. Para estas situações, são obrigatórias as medidas de RCP antes da administração de naloxona.

Terry L. Vanden Hoek, Laurie J. Morrison, Michael Shuster, Michael Donnino, Elizabeth Sinz, Eric J. Lavonas, Farida M. Jeejeebhoy, and Andrea Gabrielli. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122:S829-S861, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971069

Uso diagnóstico

A eficácia da naloxona para o diagnóstico de superdose aguda, suspeita ou conhecida, por opioides é baseada no conhecimento do seu mecanismo de ação, da especificidade de sua atividade farmacológica, em relatos de casos publicados na literatura científica e em poucos estudos comparativos. Foi observado na prática clínica e em estudos que a naloxona pode reverter sintomas, como estado de consciência alterado, em pacientes que não sofreram uma superdose de opioides sem estar claro, porém, em que condições ou circunstâncias isto ocorreria, se este fato foi observado ao acaso ou se poderia comprometer o uso da naloxona como medida diagnóstica para superdose por opioides. A naloxona não produz depressão respiratória, efeitos psicomiméticos ou contração pupilar e seu uso não parece ter efeito prejudicial no caso de superdose por fármacos não opioides.

Barrie J, May G. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Diagnosis of drug overdose by rapid reversal with naloxone. Emerg Med J. 2006 Nov;23(11):874-5. Review.

Grosek S, Mozina M, Grabnar I, Primozic J. Diagnostic and therapeutic value of naloxone after intoxication with tramadol in a young girl. Pediatr Int. 2009Dec;51(6):842-3.
D A Curnock. Respiratory depression due to unsuspected narcotic ingestion treated with naloxone. Arch Dis Child. 1978 Jun; 53(6): 508–509.

2.2 Uso em populações infantis

Da mesma forma que para o uso adulto, não existem grandes estudos randomizados, controlados e encobertos para a faixa pediátrica. O conhecimento apresentado também está baseado no conhecimento farmacológico da naloxona e sua ação nos receptores além de publicações de série de casos e estudos com amostragem menor, associado a recomendações e guias publicados por sociedades científicas de competência reconhecida. As doses pediátricas estão adaptadas ao peso corporal.

Niesters M, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Dahan A. Opioid-induced respiratory. Depression in pediatrics: a review of case reports. Br J Anaesth. 2013. Feb;110 (2):175-82.

McGuire W, Fowlie PW. Naloxone for narcotic exposed newborn infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 Jul;88 (4):F308-11. Review.

Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Naloxone for opiate-exposed newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD 003483.

D A Curnock. Respiratory depression due to unsuspected narcotic ingestion treated with naloxone. Arch Dis Child. 1978 Jun; 53(6): 508–509.

Fls 9842
Proc. Nº 023/2023
hipolabor

Uso em recém-nascido

Para esta faixa etária em particular, o grande risco de depressão induzida por opioide está no momento do nascimento, principalmente nas situações em que a mãe recebeu opioide. A naloxona não substitui os cuidados ventilatórios e suporte circulatório que se façam necessários, na suspeita de depressão por opioide. Após as medidas de RCP, a naloxona pode ser administrada na dose de 0,1 mg/Kg. Naloxona não é recomendada como parte inicial da ressuscitação.

Neonatal Resuscitation Textbook 6th Edition 2011, American Heart Association/American Academy of Pediatrics, Lesson 7, page 247-248

A *"Pediatric Advanced Life Support. Part: 14"*, uma publicação do American Heart Association para a ressuscitação e emergência cardiovascular em pediatria, refina a dose sugerida: para crianças menores de 5 anos e peso menor que 20 Kg, recomenda uma dose de 0,1 mg/Kg. Para criança maior que 5 anos ou com peso maior que 20 Kg, recomenda uma dose total de 2 mg pela via endovenosa.

Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, Berg MD, de Caen AR, Fink EL, Freid EB, Hickey RW, Marino BS, Nadkarni VM, Proctor LT, Qureshi FA, Sartorelli K, Topjian A, van der Jagt EW, Zaritsky AL. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl3):S876-908.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

O cloridrato de naloxona previne ou reverte os efeitos causados por opioides, incluindo depressão respiratória, sedação e hipotensão.

Naloxona reverte o efeito tanto de opioides endógenos como exógenos.

Ele também pode reverter os efeitos disfóricos ou psicotomiméticos de agentes agonista-antagonistas, tal como a pentazocina.

O cloridrato de naloxona é um antagonista opioide puro, isto é, não possui as propriedades agonistas ou características morfinomiméticas de outros antagonistas opioides. O cloridrato de naloxona não produz depressão respiratória, efeitos psicotomiméticos ou contração pupilar.

O cloridrato de naloxona não se mostrou capaz de causar tolerância, nem produzir dependência física ou psíquica.

Na presença de opioides em pacientes com dependência física a opioides, cloridrato de naloxona precipitará uma síndrome de abstinência que pode aparecer dentro de minutos após a administração de cloridrato de naloxona e persistir por cerca de 2 horas.

A gravidade e a duração da síndrome de abstinência estão relacionadas com a dose administrada de cloridrato de naloxona e ao grau e tipo de dependência. Caso não tenha ocorrido o uso de agonistas opioides (como a morfina) ou outro medicamento agonista-antagonista de opioide (como a pentazocina), cloridrato de naloxona não apresentará atividade farmacológica.

FARMACODINÂMICA

Enquanto o mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, evidência in vitro sugere que o medicamento, por ser antagonista opioide compete pelos mesmos sítios de ligação dos receptores μ, κ e σ no sistema nervoso central, com maior afinidade pelo receptor μ.

Quando naloxona é aplicada por via intravenosa sua ação farmacológica ocorre, em geral, dentro de dois minutos; a ação só é levemente mais lenta quando o fármaco é aplicado por via subcutânea ou por via intramuscular. A duração da ação depende da dose e da via de aplicação da naloxona. A aplicação de naloxona por via intramuscular produz um efeito mais prolongado do que se aplicado por via intravenosa.

A necessidade de repetição de doses de cloridrato de naloxona, no entanto, dependerá da quantidade, tipo e via de administração do opioide que está sendo antagonizado.

FARMACOCINÉTICA

Ao administrar a naloxona por via parenteral esta é distribuída rapidamente pelo corpo. Ligação com as proteínas plasmáticas pode ocorrer, mas é relativamente fraca. A albumina do plasma é a principal proteína de ligação, mas também ocorre uma significante ligação da naloxona com outras proteínas plasmáticas. Não se sabe se a naloxona é excretada no leite humano.

Ela é metabolizada no fígado, principalmente por conjugação com glicuronídeo e excretado pela urina.

Em um estudo, a meia-vida sérica em adultos oscilou de 30 a 81 minutos (em média 64 ± 12 minutos). Num estudo neonatal, a média de meia-vida plasmática observada foi de 3,1 ± 0,5 horas. Após uma dose oral ou intravenosa, cerca de 25 a 40% do fármaco é excretado como metabólitos na urina em 6 horas, cerca de 50% em 24 horas e de 60 a 70% em 72 horas.

Em mulheres grávidas, rapidamente atravessa a barreira placentária.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de naloxona é contraindicado para pacientes que sejam hipersensíveis a ele ou a qualquer componente da fórmula.

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

O cloridrato de naloxona é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Considerando que a reversão abrupta e completa dos efeitos dos opioides pode precipitar uma síndrome aguda de abstinência, cloridrato de naloxona deve ser administrado cuidadosamente aos pacientes, incluindo recém-nascidos de mães sob suspeita de dependência física a opioides.

Fls 9843
Proc. Nº 023/2023
hipolabor

Pelo fato de a duração da ação de alguns opioides ultrapassarem aquela de cloridrato de naloxona, o paciente que respondeu satisfatoriamente ao seu uso deve ser mantido sob contínua vigilância e repetidas doses de cloridrato de naloxona devem ser administradas, quando necessário.
O cloridrato de naloxona não é eficaz sobre a depressão respiratória causada por fármacos não opioides, na reversão da parada cardíaca e no tratamento da toxicidade aguda causada pelo levopropoxifeno. A reversão da depressão respiratória por agonistas parciais ou agonistas/antagonistas mistos, como a buprenorfina e a pentazocina, pode ser incompleta ou necessitar de doses mais elevadas de naloxona.
Além do cloridrato de naloxona, outras medidas de ressuscitação (ventilação artificial, vias aéreas livres, massagens cardíacas e agentes vasopressores) devem estar disponíveis e devem ser usadas quando necessário, para combater a intoxicação aguda causada por opioides. A reversão pós-operatória abrupta da depressão por opioides pode resultar em náuseas, vômitos, sudorese, tremor, taquicardia, aumento da pressão arterial, convulsões, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar e parada cardíaca, com possibilidade de óbito. O uso de doses excessivas de cloridrato de naloxona em pacientes no pós-operatório pode resultar em reversão da analgesia e causar agitação.

Efeitos no Sistema Cardiovascular:
Vários casos de hipotensão, hipertensão, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, edema pulmonar e parada cardíaca foram relatados em pacientes no pós-operatório. Morte, coma e encefalopatia foram relatados como sequelas destes eventos. Estes ocorreram em pacientes, na maioria dos quais, que possuíam doenças cardiovasculares preexistentes ou que receberam outros medicamentos que podem ter efeitos cardiovasculares adversos semelhantes.
Embora não se tenha estabelecido uma relação direta de causa e efeito, cloridrato de naloxona deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardíaca preexistente ou pacientes que receberam medicamentos com potenciais efeitos cardiovasculares adversos, como hipotensão, taquicardia ventricular ou atrial e edema pulmonar.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade
Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico da naloxona. A naloxona apresentou fracos resultados positivos nos estudos de mutagenicidade como o teste de Ames e no estudo *in vitro*; o teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, mas apresentou resultados negativos no ensaio de mutagenicidade *in vitro*; teste de aberrações cromossômicas em células V79/HPRT de hamster chinês e no teste *in vivo* de aberrações cromossômicas em células da medula óssea de ratos.

Gravidez
Categoria de risco B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O cloridrato de naloxona atravessa a barreira placentária.
Estudos sobre a reprodução em camundongos e ratos com doses até 4 a 8 vezes maior que a dose humana (dose de 10mg/dia para um humano de 50kg), respectivamente, não revelaram evidência de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos devido ao uso de cloridrato de naloxona.
Não há, porém, um estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas. Devido aos estudos sobre a reprodução em animais nem sempre serem indicativos de resposta humana, cloridrato de naloxona deve ser usado durante a gravidez somente em situações em que haja necessidade absoluta.

Efeitos não teratogênicos
A relação risco benefício deve ser considerada antes da administração de naloxona a gestantes com dependência de opioides conhecida ou suspeita, uma vez que a dependência materna pode muitas vezes ser acompanhada de dependência fetal. A naloxona atravessa a placenta e pode precipitar a abstinência no feto, assim como na mãe.
As pacientes com hipertensão leve a moderada, nas quais é administrado naloxona durante o parto, devem ser cuidadosamente monitorizadas, pois pode ocorrer hipertensão severa.

Trabalho de parto e parto
Não se sabe se a naloxona afeta a duração do parto e/ ou trabalho de parto. Contudo, relatos indicam que a administração de naloxona durante o parto não afeta negativamente a gestante ou o neonato.

Amamentação
Não se sabe se cloridrato de naloxona é excretado no leite humano. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar cloridrato de naloxona a mulheres que amamentem.

Uso geriátrico
Estudos clínicos realizados com o cloridrato de naloxona injetável não incluíram um número suficiente de pacientes de 65 anos ou mais para se determinar se a população geriátrica responde diferentemente da população mais jovem. Dos estudos que possuíam pacientes idosos não se identificou diferenças entre pacientes idosos e jovens. Em geral, a dose selecionada para um paciente idoso deve ser feita com cautela, iniciando-se com a dose efetiva mais baixa, devido a maior frequência da diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou mesmo quando estiver em terapia com outros fármacos.

Uso pediátrico
A naloxona pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea em crianças e neonatos para reverter os efeitos dos opioides. A via de administração preferível para esta população é a intravenosa. Deve haver cuidadoso monitoramento por pelo menos 24 horas, uma vez que uma recaída pode ocorrer à medida que a naloxona é metabolizada.

Fls 9844
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass.

hipolabor

Quando naloxona é administrada à mãe pouco antes do trabalho de parto, seus efeitos duram apenas para as duas primeiras horas de vida neonatal. Se necessário após o trabalho parto, é preferível administrar o fármaco diretamente ao neonato. A naloxona não tem benefício aparente quando utilizada para ressuscitação do recém-nascido com asfixia intrauterina, que não está relacionada ao uso de opioides.

Insuficiência Renal / Hepática

A segurança e eficácia do cloridrato de naloxona em pacientes com insuficiência renal e doenças hepáticas não foram bem estabelecidas em estudos clínicos controlados. O produto deve ser administrado com cuidado para esta população de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Analgésicos opioides, como a nalbufina, podem interagir com cloridrato de naloxona.

O cloridrato de naloxona deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardíaca preexistente ou pacientes que receberam medicamentos com potenciais efeitos cardiovasculares adversos, como hipotensão, taquicardia ventricular ou atrial e edema pulmonar.

São necessárias doses altas de naloxona para antagonizar os efeitos da buprenorfina uma vez que esta possui ação de longa duração. O antagonismo dos efeitos da buprenorfina é caracterizado pelo início gradativo dos efeitos de reversão de sua ação e pela diminuição da duração da depressão respiratória normalmente prolongada.

O barbitúrico metoexital parece bloquear o início dos sintomas de abstinência induzidos pela naloxona em dependentes de opioides.

Recomenda-se que infusões de cloridrato de naloxona não sejam misturadas com preparações contendo bissulfito, metabissulfito, ânions de cadeia longa ou alto peso molecular ou soluções com pH alcalino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O cloridrato de naloxona deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.

Características organolépticas: o cloridrato de naloxona é uma solução incolor e de odor característico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de cloridrato de naloxona injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

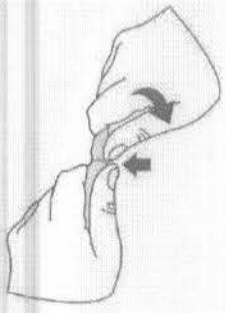
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

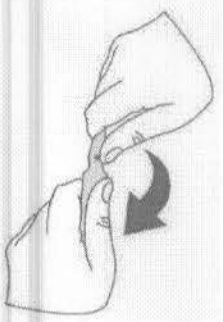
1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

Fls 9845
hipolabor
Proc. Nº 025/2023
Ass

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para baixo para realizar a abertura da ampola.



O cloridrato de naloxona pode ser administrado por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea.
O meio mais rápido de ação é alcançado por injeção intravenosa e é recomendado em situações de emergência. A medida inicial principal, diante de uma depressão ventilatória é a assistência ventilatória contínua ao pacientes, seja por máscara com reservatório ou intubação orotraqueal e ventilação mecânica.
O período de ação de alguns opioides pode exceder aquele do cloridrato de naloxona. O paciente deve ser mantido sob contínua observação e repetidas doses de cloridrato de naloxona devem ser administradas, se necessário. O cloridrato de naloxona não deve ser misturado com preparados contendo bissulfito, ânions de cadeia longa ou alto peso molecular, ou qualquer solução contendo pH alcalino. Nenhum agente ou substância química deve ser acrescentada ao cloridrato de naloxona a menos que seu efeito na estabilidade química e física da solução tenha sido primeiro determinado.

Infusão Intravenosa
O cloridrato de naloxona deve ser diluído, para aplicação intravenosa, em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%. A adição de 2 mg (5 ampolas) de cloridrato de naloxona em 500 mL de qualquer solução citada, fornece a concentração de 0,004 mg/mL. As misturas devem ser usadas dentro de 24 horas e a bolsa de infusão deve ser protegida da luz durante sua utilização. Após 24 horas a solução restante não utilizada deve ser descartada. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente.

Fármacos de uso parenteral, antes de serem ministrados, devem ser fiscalizados visualmente quanto a partículas e/ou descoloração sempre que a solução e o recipiente o permitirem.

USO EM ADULTO:
Superdose de opioide: Suspeita ou Comprovada - Uma dose inicial de 0,4 mg a 2 mg de cloridrato de naloxona deve ser aplicada por via intravenosa. Se não for obtido o nível desejado de reação ou melhora nas funções respiratórias, deve-se repetir a dose com 2 ou 3 minutos de intervalo. Se nenhuma resposta for observada após administração de 10 mg do cloridrato de naloxona, o diagnóstico de toxicidade induzida por opioides deve ser questionado. A aplicação intramuscular ou subcutânea pode ser necessária, se a aplicação intravenosa não puder ser feita.

Depressão Pós-Operatória (por opioide): Para uma reversão gradual da depressão causada por opioide após seu uso durante cirurgia, doses menores de cloridrato de naloxona em geral, são suficientes. A dose de cloridrato de naloxona deve ser titulada de acordo com a reação do paciente. Para reversão inicial da depressão respiratória, cloridrato de naloxona deve ser injetado gradativamente de 0,1 a 0,2 mg por via intravenosa em dois ou três minutos de intervalo, para se alcançar um nível desejável de reversão, isto é, ventilação e estado de consciência adequada, sem dor ou desconforto significativo. Uma superdose de cloridrato de naloxona pode resultar numa significativa reversão da analgesia e aumento da pressão sanguínea. Similarmente, uma reversão rápida pode ocasionar náuseas, vômitos, sudorese e estresse circulatório. Repetidas doses de cloridrato de naloxona podem ser necessárias, dentro de uma ou duas horas de intervalo, dependendo da quantidade, tipo (curta ou longa duração) e intervalo de tempo, desde a última administração de opioide. Doses suplementares, por via intramuscular, têm mostrado um efeito maior e duradouro.
Em casos de pacientes que tenham em sua história clínica, adição e em que seja importante evitar a síndrome de abstinência, o aumento da dose deve ser gradual, de 0,04 mg a 0,4 mg escalonada até a dose total de 2 mg, conforme resposta clínica.

USO PEDIÁTRICO:
Superdose de opioides: Suspeita ou Comprovada - A dose inicial comum, em crianças, é de:
- 0,1 mg/kg/peso para crianças até 20 Kg ou menores que 5 anos, aplicada por via IV.
- 2 mg para crianças com mais de 20 Kg ou maiores que 5 anos.

Se esta dose não alcançar o nível desejado de melhora clínica, uma dose subsequente de 0,01 mg/kg/peso pode ser administrada. Se a via de aplicação IV não for possível, cloridrato de naloxona pode ser administrado por via IM ou subcutânea, em doses divididas.

Uso em Recém-Nascidos:

hipolabor
Fls 9846
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Depressão induzida por opioide - a dose inicial comum é de 0,1 mg/kg de peso administrada por via IV, IM ou SC. Se necessário, deve-se repetir a dose com 2 ou 3 minutos de intervalo.

Depressão Opioide Pós-Operatória:
Seguir as recomendações sob o título "Depressão Pós-Operatória em Adultos". Para início da reversão da depressão respiratória, cloridrato de naloxona deve ser injetado em doses gradativas de 0,005 mg a 0,01 mg por via intravenosa com 2 ou 3 minutos de intervalo, para se obter um grau desejado de reversão.

Referências bibliográficas da posologia infantil:

Neonatal Resuscitation Textbook 6th Edition 2011, American Heart Association/American Academy of Pediatrics, Lesson 7, page 247-248
Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, Berg MD, de Caen AR, Fink EL, Freid EB, Hickey RW, Marino BS, Nadkarni VM, Proctor LT, Qureshi FA, Sartorelli K, Topjian A, van der Jagt EW, Zaritsky AL. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S876-908.

American Academy of Pediatrics. Emergency drug doses for infants and children and naloxone use in newborns: clarification. Pediatrics. 1989 May;83(5):803.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Naloxone dosage and route of administration for infants and children: addendum to emergency drug doses for infants and children. Pediatrics. 1990 Sep;86(3):484-5.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos adversos listados a seguir foram obtidos de dados de farmacovigilância/ relatos de caso disponíveis na literatura médica/ estudos clínicos publicados.

Pós-Operatório:
As reações adversas associadas com o uso pós-operatório do cloridrato de naloxona injetável estão descritas por sistema e em ordem decrescente de frequência. 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.

- Cardíaco: edema pulmonar, parada cardíaca, taquicardia, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular. Como sequela desses eventos pode ocorrer óbito, coma e encefalopatia. Estes ocorreram em pacientes, na maioria dos quais, que possuíam doenças cardiovasculares preexistentes ou que receberam outros medicamentos que podem ter efeitos cardiovasculares adversos semelhantes.
- Gastrintestinal: vômito, náusea.
- Doenças do sistema nervoso: convulsões, parestesia, convulsão de grande mal.
- Distúrbios psiquiátricos: agitação, alucinações, tremores.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia, depressão respiratória, hipóxia.
- Afecções da pele e tecido subcutâneo: reações inespecíficas no local da injeção, sudorese.
- Distúrbios vasculares: hipertensão, hipotensão, ondas de calor ou rubor.

O relato de edema pulmonar foi descrito em 2 homens sadios que receberam naloxona com evolução de 1 caso fatal embora seja questionada a relação da naloxona com o óbito.
Hipotensão, bradicardia e precipitação de crises convulsivas focais foram relatadas em pacientes que receberam naloxona 4 mg/kg inicialmente, seguida de 24 horas de infusão na dose de 2 mg/kg/hora após acidente vascular. Reações adversas severas foram relatadas em 6 de 453 pacientes que receberam naloxona para reversão de intoxicação por diamorfina. Os efeitos foram assistolia (1 caso), convulsão generalizada (3 casos), edema pulmonar (1 caso) e comportamento agressivo (1 caso).

Depressão por opioides:
Uma abrupta reversão da depressão por opioides pode resultar em náuseas, vômitos, sudorese, taquicardia e aumento da pressão arterial, ataques, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar e parada cardíaca que pode resultar em óbito.

Dependência de opioides:
Uma reversão abrupta dos efeitos dos opioides em pessoas que são fisicamente dependentes destes poderá precipitar uma síndrome de abstinência aguda que pode se expressar, mas não limitado aos sinais e sintomas a seguir descritos: dores no corpo, febre, sudorese, coriza, espirros, piloereção, bocejar, fraqueza, calafrios ou tremores, nervosismo, agitação ou irritabilidade, diarreia, náuseas ou vômitos, cólicas abdominais, aumento da pressão arterial e taquicardia. No recém-nascido, a síndrome de abstinência pode incluir: convulsões, choro excessivo e reflexos hiperativos.
Todas as reações adversas devem ser informadas ao profissional de saúde o mais breve possível.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
A experiência clínica com superdose de cloridrato de naloxona em seres humanos é limitada.

Fls 9847
hipolabor
Proc. Nº 025/2023
Ass

Doses de naloxona maiores dos que as necessárias para uso terapêutico podem resultar numa significativa reversão da analgesia em pacientes no pós-operatório, aumento da pressão sanguínea e pode causar também agitação.
O paciente deve ser tratado sintomaticamente em ambiente muito supervisionado. O médico deve contatar um centro de controle de intoxicação para obter a informação atualizada para esta supervisão.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0177
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 09/03/2021.

Rev.05

hipolabor

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
03/09/2014	0733329/14-3	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL.
30/10/2019	2642261/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização conforme bula padrão; - Composição.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL.
01/04/2021	1254661/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL.
09/06/2022	4278378/22-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	23/09/2021	3762459/21-8	11097 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	02/03/2022	- Apresentações.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 25 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 5 ampolas x 1mL.
18/07/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 25 ampolas x 1mL.

Fls 9848
Proc. Nº 9215/2023
Ass.
10

									– Caixa contendo 5 ampolas x 1mL.

Fls 9849
Proc. Nº 023/2023
Ass
11

Fls 9850
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: VITAMINA C INJETÁVEL

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.208246/2004-19	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	14/04/2005
Nome Comercial	VITAMINA C INJETÁVEL	**Registro**	110850028	**Vencimento do registro**	04/2025
Princípio Ativo	ÁCIDO ASCÓRBICO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	VITAMINAS E SUPLEMENTOS MINERAIS			**ATC**	VITAMINAS E SUPLEMENTOS MINERAIS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1108500280018	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2005	24 meses
2	100 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1108500280026	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2005	24 meses
3	200 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5ML ATIVA	1108500280034	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2005	24 meses
4	200 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5ML ATIVA	1108500280042	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2005	24 meses

Fls 9851
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9852
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.718604/2009-55	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	08/04/2013
Nome Comercial	ÁCIDO TRANEXÂMICO	**Registro**	113430186	**Vencimento do registro**	04/2028
Princípio Ativo	ÁCIDO TRANEXÂMICO			**Medicamento de referência**	TRANSAMIN
Classe Terapêutica	ANTIFIBRINOLITICOS			**ATC**	ANTIFIBRINOLITICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5ML ATIVA	1134301860013	SOLUÇAO INJETAVEL	08/04/2013	24 meses
2	50 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301860021	SOLUÇAO INJETAVEL	08/04/2013	24 meses

Fls 9853
Proc. Nº 025/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Epinefrina

Nome da Empresa Detentora do Registro	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	**CNPJ**	17.174.657/0001-78	**Autorização**	1.00.387-7
Processo	25351.141989/2019-70	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	11/11/2019
Nome Comercial	Epinefrina	**Registro**	103870078	**Vencimento do registro**	11/2029
Princípio Ativo	EPINEFRINA			**Medicamento de referência**	Adren
Classe Terapêutica				**ATC**	
Parecer Público	Acesse aqui			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1038700780011	Solução Injetável	11/11/2019	24 meses
2	1 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1038700780028	Solução Injetável	11/11/2019	24 meses

Fls 9854
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FARMACE -AGUA PARA INJEÇÃO

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25016.000960/97	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	17/03/2000
Nome Comercial	FARMACE - AGUA PARA INJEÇÃO	**Registro**	110850011	**Vencimento do registro**	03/2025
Princípio Ativo	ÁGUA PARA INJETÁVEIS QSP, ÁGUA PARA INJEÇÃO, água para injeção			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	DILUENTES E VEICULOS DE MEDICAMENTOS			**ATC**	DILUENTES E VEICULOS DE MEDICAMENTOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	SOL INJ CX 60 FR PLAS TRANS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110015	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
2	SOL INJ CX 50 FR PLAS TRANS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110023	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
3	SOL INJ CX 24 FR PLAS TRANS X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110031	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
4	SOL INJ CX 12 FR PLAS TRANS X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110041	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses

Fls 9855
Proc. Nº 023/2023
Ass

5	SOL INJ CX 6 FR PLAS TRANS X 2000 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110058	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
6	1 ML/ML SOL INJ CX 200 AMP PE PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1108500110066	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
7	1 ML/ML SOL INJ CX 100 AMP PLAS PE TRANS X 20 ML ATIVA	1108500110074	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
8	1 ML/ML SOL INJ IV CX 60 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1108500110082	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
9	1 ML/ML SOL INJ IV CX 50 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 250 ML ATIVA	1108500110090	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
10	1 ML/ML SOL INJ IV CX 24 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 500 ML ATIVA	1108500110104	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
11	1 ML/ML SOL INJ IV CX 12 FA PLAS PE TRANS SIST FECH 1000 ML ATIVA	1108500110112	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
12	SOL INJ IV CX 60 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110120	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
13	SOL INJ IV CX 50 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110139	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
14	SOL INJ IV CX 24 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110147	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses
15	SOL INJ IV CX 12 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500110155	SOLUÇAO INJETAVEL	17/03/2000	24 meses

9856
Fls
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Sulfato de Amicacina

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.936342/2020-62	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/12/2020
Nome Comercial	Sulfato de Amicacina	**Registro**	100410217	**Vencimento do registro**	12/2026
Princípio Ativo	SULFATO DE AMICACINA			**Medicamento de referência**	Novamin
Classe Terapêutica	AMINOGLICOSIDEOS			**ATC**	AMINOGLICOSIDEOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1004102170019	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses
2	250 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1004102170027	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses

Fls 9857
Proc. Nº 025/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Aminofilina

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.225914/2004-64	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	07/03/2005
Nome Comercial	Aminofilina	**Registro**	110850024	**Vencimento do registro**	03/2025
Princípio Ativo	AMINOFILINA			**Medicamento de referência**	Aminofilina
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			**ATC**	BRONCODILATADORES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	24 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 10ML ATIVA	1108500240016	SOLUÇAO INJETAVEL	07/03/2005	24 meses
2	24 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 10ML ATIVA	1108500240024	SOLUÇAO INJETAVEL	07/03/2005	24 meses

9858
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de amiodarona

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.936251/2020-27	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	30/11/2020
Nome Comercial	cloridrato de amiodarona	**Registro**	100410206	**Vencimento do registro**	07/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA			**Medicamento de referência**	ATLANSIL
Classe Terapêutica	ANTIARRITMICOS			**ATC**	ANTIARRITMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 3 ML ATIVA	1004102060019	Solução Injetável	30/11/2020	24 meses
2	50 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP VD AMB X 3 ML ATIVA	1004102060027	Solução Injetável	30/11/2020	24 meses

9859
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CILINON

Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.323688/2013-41	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/08/2013
Nome Comercial	CILINON	**Registro**	116370098	**Vencimento do registro**	09/2028
Princípio Ativo	AMPICILINA SÓDICA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO			**ATC**	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS + 100 DIL X 5 ML ATIVA	1163700980016	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
2	1000 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS + 100 DIL X 5 ML ATIVA	1163700980024	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
3	500 MG PO INJ CT FA VD TRANS + DIL X 5 ML ATIVA	1163700980032	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
4	1000 MG PO INJ CT FA VD TRANS + DIL X 5 ML ATIVA	1163700980040	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
5	500 MG PÓ INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163700980059	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses
6	1000 MG PÓ INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163700980067	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

9860
Fls
Proc. Nº 03[illegible]23
Ass

7	500MG PO INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL PLAS X 5 ML ATIVA	1163700980075	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
8	500MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS + 100 AMP DIL PLAS X 5 ML ATIVA	1163700980083	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
9	1000 MG PO INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL PLAS X 5ML ATIVA	1163700980091	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
10	1000 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS + 100 AMP DIL PLAS X 5 ML ATIVA	1163700980105	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Fls 9861
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ATROFARMA

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.023130/0017	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	26/03/2001
Nome Comercial	ATROFARMA	**Registro**	110850017	**Vencimento do registro**	03/2026
Princípio Ativo	SULFATO DE ATROPINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIESPASMODICOS E ANTICOLINERGICOS GASTRINTESTINAIS			**ATC**	ANTIESPASMODICOS E ANTICOLINERGICOS GASTRINTESTINAIS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,25 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1108500170018	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses
2	0,25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1108500170026	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses

Fls 9862
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ARICILINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.323764/2013-11	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/08/2013
Nome Comercial	ARICILINA	**Registro**	116370108	**Vencimento do registro**	04/2029
Princípio Ativo	BENZILPENICILINA POTÁSSICA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	PENICILINA G E DERIVADOS (BENZILPENICILINAS)			**ATC**	PENICILINA G E DERIVADOS (BENZILPENICILINAS)
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5.000.000 UI PO INJ CX 50 FA + 50 AMP DIL X 5ML ATIVA	1163701080019	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	36 meses
2	5.000.000 UI PO INJ CX 50 FA ATIVA	1163701080027	PO INJETAVEL	12/08/2013	36 meses

Fls 9863
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PENKARON

Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.325066/2013-02	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/08/2013
Nome Comercial	PENKARON	**Registro**	116370115	**Vencimento do registro**	05/2029
Princípio Ativo	BENZILPENICILINA PROCAÍNA, BENZILPENICILINA POTÁSSICA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO			**ATC**	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	400000 U INJ CT 1 FA + DIL X 2 ML ATIVA	1163701150017	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
2	400000 U INJ CX 50 FA + 50 DIL ATIVA	1163701150025	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
3	400000 U INJ CX 100 FA + 100 DIL ATIVA	1163701150033	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses
4	400000 U INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163701150041	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Fls 9864
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BICARBONATO DE SÓDIO

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.051495/2007-61	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	12/11/2007
Nome Comercial	BICARBONATO DE SÓDIO	**Registro**	100410130	**Vencimento do registro**	11/2027
Princípio Ativo	BICARBONATO DE SÓDIO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	MEDICACAO PARA TRATAMENTO DA ACIDOSE METABOLICA			**ATC**	MEDICACAO PARA TRATAMENTO DA ACIDOSE METABOLICA
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG/ML SOL INJ FR VD INC X 250 ML ATIVA	1004101300016	SOLUÇAO INJETAVEL	12/11/2007	24 meses
2	84 MG/ML SOL INJ FR VD INC X 250 ML ATIVA	1004101300024	SOLUÇAO INJETAVEL	12/11/2007	24 meses
3	100 MG/ML SOL INJ CX 10 FR VD INC X 250 ML ATIVA	1004101300032	SOLUÇAO INJETAVEL	12/11/2007	24 meses
4	84 MG/ML SOL INJ CX 10 FR VD INC X 250 ML ATIVA	1004101300040	SOLUÇAO INJETAVEL	12/11/2007	24 meses

Fls 9865
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Bromoprida

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Autorização**	1.00.497-7
Processo	25351.103753/2006-11	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	16/04/2007
Nome Comercial	Bromoprida	**Registro**	104971342	**Vencimento do registro**	04/2027
Princípio Ativo	BROMOPRIDA			**Medicamento de referência**	Digesan®
Classe Terapêutica	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES			**ATC**	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG/ML SOL INJ IM/IV CT AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049713420012	SOLUÇAO INJETAVEL	16/04/2007	36 meses
2	5 MG/ML SOL INJ IM/IV CT 6 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049713420020	SOLUÇAO INJETAVEL	16/04/2007	36 meses
3	5 MG/ML SOL INJ IM/IV CT 50 AMP VD AMB X 2ML (EMB HOSP) ATIVA	1049713420039	SOLUÇAO INJETAVEL	16/04/2007	36 meses

Fls 9866
Proc. Nº 025/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA + GLICOSE

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.630381/2008-62	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	29/06/2009
Nome Comercial	CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA + GLICOSE	**Registro**	113430168	**Vencimento do registro**	06/2029
Princípio Ativo	cloridrato de bupivacaína monoidratado, GLICOSE ANIDRA			**Medicamento de referência**	HYPOFARMA
Classe Terapêutica	ANESTESICOS LOCAIS			**ATC**	ANESTESICOS LOCAIS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG/ML + 80 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA	1134301680015	SOLUÇAO INJETAVEL	29/06/2009	24 meses
2	5 MG/ML + 80 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA	1134301680023	SOLUÇAO INJETAVEL	29/06/2009	24 meses

Fls 9867
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.053562/2005-10	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	25/07/2005
Nome Comercial	butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada	**Registro**	113430121	**Vencimento do registro**	07/2025
Princípio Ativo	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA, dipirona monoidratada			**Medicamento de referência**	Buscopan Composto
Classe Terapêutica	ANTIESPASMODICOS E ANTICOLINERGICOS-ASSOC MEDICAMENTOSAS			**ATC**	ANTIESPASMODICOS E ANTICOLINERGICOS-ASSOC MEDICAMENTOSAS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	(4 + 500) MG/ML SOL INJ IM/IV CT 3 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1134301210019	SOLUÇAO INJETAVEL	25/07/2005	24 meses
2	(4 + 500) MG/ML SOL INJ IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1134301210027	SOLUÇAO INJETAVEL	25/07/2005	24 meses
3	(4 + 500) MG/ML SOL INJ IM/IV CX 100 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1134301210035	SOLUÇAO INJETAVEL	25/07/2005	24 meses

Fls 9868
Proc. N 024/2023
Ass

4	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 100 EST AMP VD AMB X 5 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1134301210043	SOLUÇAO INJETAVEL	25/07/2005	24 meses

Fls 9869
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.026651/2011-29	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	27/03/2017
Nome Comercial	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA	**Registro**	110850043	**Vencimento do registro**	03/2027
Princípio Ativo	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA			**Medicamento de referência**	BUSCOPAN
Classe Terapêutica	ANTIESPASMODICOS			**ATC**	ANTIESPASMODICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1ML ATIVA	1108500430011	SOLUÇAO INJETAVEL	27/03/2017	24 meses
2	20MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1ML ATIVA	1108500430028	SOLUÇAO INJETAVEL	27/03/2017	24 meses

Fls 9870
Proc. Nº 823/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CEFAZOLINA SÓDICA

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.936181/2020-15	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	30/11/2020
Nome Comercial	CEFAZOLINA SÓDICA	**Registro**	100410198	**Vencimento do registro**	03/2029
Princípio Ativo	CEFAZOLINA SÓDICA			**Medicamento de referência**	KEFAZOL
Classe Terapêutica	CEFALOSPORINAS			**ATC**	CEFALOSPORINAS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 G PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS ATIVA	1004101980017	PO LIOFILO INJETAVEL	30/11/2020	24 meses
2	1 G PÓ LIOF SOL INJ CX 50 FA VD TRANS ATIVA	1004101980025	PO LIOFILO INJETAVEL	30/11/2020	24 meses

Fls 9871
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CETOPROFENO

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.236215/2013-18	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/05/2018
Nome Comercial	CETOPROFENO	**Registro**	113430195	**Vencimento do registro**	05/2028
Princípio Ativo	CETOPROFENO			**Medicamento de referência**	PROFENID IM
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS			**ATC**	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ IM CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301950012	Solução Injetável	14/05/2018	24 meses
2	50 MG/ML SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301950020	Solução Injetável	14/05/2018	24 meses

Fls 9872
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cetoprofeno

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Autorização**	1.00.497-7
Processo	25351.482782/2020-96	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	10/05/2021
Nome Comercial	cetoprofeno	**Registro**	104971462	**Vencimento do registro**	05/2031
Princípio Ativo	CETOPROFENO			**Medicamento de referência**	PROFENID
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS CETOPROFENO			**ATC**	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049714620015	SOLUÇAO INJETAVEL	10/05/2021	24 meses
2	50 MG/ML SOL INJ IM CT 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049714620023	SOLUÇAO INJETAVEL	10/05/2021	24 meses
3	50 MG/ML SOL INJ IM CT 6 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049714620031	SOLUÇAO INJETAVEL	10/05/2021	24 meses
4	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 24 ATIVA	1049714620041	Cápsula dura	10/05/2021	24 meses
5	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 50 FA VD TRANS ATIVA	1049714620058	Pó Liofilizado para Suspensão Injetável	10/05/2021	24 meses
6	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 6 ATIVA	1049714620066	Cápsula dura	10/05/2021	24 meses

Fls 9873
Proc. Nº 023/2023
Ass

7	25 MG/G GEL CT BG AL X 30 G ATIVA	1049714620074	GEL	10/05/2021	24 meses
8	25 MG/G GEL CT 25 BG AL X 30 G ATIVA	1049714620082	GEL	10/05/2021	24 meses
9	25 MG/G GEL CT 50 BG AL X 30 G ATIVA	1049714620090	GEL	10/05/2021	24 meses
10	25 MG/G GEL CT BG PLAS LAM X 30 G ATIVA	1049714620104	GEL	10/05/2021	24 meses
11	25 MG/G GEL CT 25 BG PLAS LAM X 30 G ATIVA	1049714620112	GEL	10/05/2021	24 meses
12	25 MG/G GEL CT 50 BG PLAS LAM X 30 G ATIVA	1049714620120	GEL	10/05/2021	24 meses
13	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 24 ATIVA	1049714620139	Cápsula dura	10/05/2021	24 meses
14	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 6 ATIVA	1049714620147	Cápsula dura	10/05/2021	24 meses

Fls 9874
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HYCIMET

Nome da Empresa Detentora do Registro	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	**CNPJ**	17.174.657/0001-78	**Autorização**	1.00.387-7
Processo	25000.015225/9715	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	09/08/1999
Nome Comercial	HYCIMET	**Registro**	103870025	**Vencimento do registro**	08/2029
Princípio Ativo	CIMETIDINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS			**ATC**	ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	150 MG/ML SOL INJ CT 100 VD INC X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1038700250010	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2001	24 meses
2	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700250029	SOLUÇAO INJETAVEL	09/08/1999	24 meses

Fls 9875
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FOSFATO DE CLINDAMICINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.010098/2003-13	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	17/06/2003
Nome Comercial	FOSFATO DE CLINDAMICINA	**Registro**	113430103	**Vencimento do registro**	06/2028
Princípio Ativo	FOSFATO DE CLINDAMICINA			**Medicamento de referência**	DALACIN - C
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	150 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1134301030010	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses
2	150 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1134301030029	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses
3	150 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA	1134301030037	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses
4	150 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA	1134301030045	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses
5	150 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 6 ML ATIVA	1134301030053	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses

9876
Fls
Proc. Nº 023/2023
meses
Ass

6	150 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD TRANS X 6 ML ATIVA	1134301030061	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2008 (0024)

Fls 9877
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORETO DE POTASSIO

Nome da Empresa Detentora do Registro	Samtec Biotecnologia Limitada	**CNPJ**	04.459.117/0001-99	**Autorização**	1.05.592-6
Processo	25351.045760/2003-48	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	09/02/2004
Nome Comercial	CLORETO DE POTASSIO	**Registro**	155920001	**Vencimento do registro**	02/2029
Princípio Ativo	CLORETO DE POTÁSSIO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL			**ATC**	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	-
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	19,1% SOL INJ IV CX 8 CT 100 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1559200010015	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
7	10G/100ML SOL INJ CX 50 AMP PLAS TRANS X 10ML ATIVA	1559200010074	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
8	10G/100ML SOL INJ CX 100 AMP PLAS TRANS X 10ML ATIVA	1559200010082	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
9	10G/100ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS TRANS X 10ML ATIVA	1559200010090	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
10	15G/100ML SOL INJ CX 50 AMP PLAS TRANS X 10ML ATIVA	1559200010104	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses

Fls 9878
Proc. Nº 023/2023
Ass

11	15G/100ML SOL INJ CX 100 AMP PLAS TRANS X 10ML ATIVA	1559200010112	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
12	15G/100ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS TRANS X 10ML ATIVA	1559200010120	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
13	19,1G/100ML SOL INJ CX 50 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1559200010139	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses
14	19,1G/100ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1559200010147	SOLUÇAO INJETAVEL	09/02/2004	24 meses

Fls 9879
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORETO DE SODIO

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25001.009621/83	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	14/01/0097
Nome Comercial	CLORETO DE SODIO	**Registro**	110850001	**Vencimento do registro**	09/2028
Princípio Ativo	CLORETO DE SÓDIO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL			**ATC**	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

2	9 MG/ML SOL INJ IV CX 20 FR PLAS TRANS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010029	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
3	9 MG/ML SOL INJ IV CX 200 FR PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1108500010037	SOLUÇAO INJETAVEL	03/02/2000	24 meses
4	9 MG/ML SOL INJ IV CX 100 FR PLAS TRANS X 20 ML ATIVA	1108500010045	SOLUÇAO INJETAVEL	03/02/2000	24 meses
5	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1108500010053	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
6	100 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 20 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010061	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses

Fls 9880
Proc. Nº 023/2023
Ass

7	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP VD INC X 10 ML ATIVA	1108500010071	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
8	100 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP VD INC X 20 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010088	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
9	200 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1108500010096	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
10	200 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 20 ML ATIVA	1108500010101	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
11	200 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP VD INC X 20 ML ATIVA	1108500010118	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
12	200 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP VD INC X 10 ML ATIVA	1108500010126	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
13	9 MG/ML SOL INJ IV CX 20 FR PLAS TRANS X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010134	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
14	9 MG/ML SOL INJ IV CX 60 AMP PLAS TRANS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010142	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
15	9 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP PLAS TRANS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010150	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
16	9 MG/ML SOL INJ IV CX 24 AMP PLAS TRANS X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010169	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
17	9 MG/ML SOL INJ IV CX 12 AMP PLAS TRANS X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010177	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
18	9 MG/ML SOL INJ IV CX 12 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 1000 ML ATIVA	1108500010185	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
19	9 MG/ML SOL INJ IV CX 24 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 500 ML ATIVA	1108500010193	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
20	9 MG/ML SOL INJ IV CX 50 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 250 ML ATIVA	1108500010207	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses

Fls 9881
Proc. Nº 0423/2023
Ass

21	9 MG/ML SOL INJ IV CX 60 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1108500010215	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
22	9 MG/ML SOL INJ IV CX 60 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010223	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
23	9 MG/ML SOL INJ IV CX 50 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010231	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
24	9 MG/ML SOL INJ IV CX 24 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010241	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses
25	9 MG/ML SOL INJ IV CX 12 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500010258	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/0097	24 meses

Fls 9882
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DOPACRIS

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25001.003711/86	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	08/11/2000
Nome Comercial	DOPACRIS	**Registro**	102980106	**Vencimento do registro**	06/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DOPAMINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO			**ATC**	MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 10 ML ATIVA	1029801060013	SOLUÇAO INJETAVEL	08/11/2000	36 meses
2	5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML ATIVA	1029801060021	SOLUÇAO INJETAVEL	08/11/2000	36 meses

Fls 9883
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HYPLEX B

Nome da Empresa Detentora do Registro	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	**CNPJ**	17.174.657/0001-78	**Autorização**	1.00.387-7
Processo	25000.001060/9082	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	18/03/1999
Nome Comercial	HYPLEX B	**Registro**	103870029	**Vencimento do registro**	03/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TIAMINA, CLORIDRATO DE PIRIDOXINA, NICOTINAMIDA, RIBOFLAVINA-5-FOSFATO DE SÓDIO, DEXPANTENOL			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	POLIVITAMINICOS SEM MINERAIS			**ATC**	POLIVITAMINICOS SEM MINERAIS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700290012	SOLUÇAO INJETAVEL	28/03/2001	24 meses
2	SOL INJ IM CT 10 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700290020	SOLUÇAO INJETAVEL	18/03/1999	24 meses

Fls 9884
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HYVIT K

Nome da Empresa Detentora do Registro	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	**CNPJ**	17.174.657/0001-78	**Autorização**	1.00.387-7
Processo	25351.636459/2017-43	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	26/08/2019
Nome Comercial	HYVIT K	**Registro**	103870075	**Vencimento do registro**	08/2029
Princípio Ativo	FITOMENADIONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	FITOMENADIONA			**ATC**	FITOMENADIONA
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1038700750013	Solução Injetável	26/08/2019	24 meses
2	10 MG/ ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1038700750021	Solução Injetável	26/08/2019	24 meses

Fls 9885
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FUROSANTISA

Nome da Empresa Detentora do Registro	SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A	**CNPJ**	04.099.395/0001-82	**Autorização**	1.00.186-2
Processo	25001.010396/78	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	23/07/2001
Nome Comercial	FUROSANTISA	**Registro**	101860018	**Vencimento do registro**	06/2029
Princípio Ativo	FUROSEMIDA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	DIURETICOS ASSOC A OUTROS FARMACOS EXCL ANTI-HIPERTENSIVOS			**ATC**	DIURETICOS ASSOC A OUTROS FARMACOS EXCL ANTI-HIPERTENSIVOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1018600180016	SOLUÇAO INJETAVEL	23/07/2001	24 meses
2	40 MG COM CX 10 ENV AL POLIET X 1000 CANCELADA OU CADUCA	1018600180024	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
3	20 MG SOL INJ CX 2 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1018600180032	SOLUÇAO INJETAVEL	23/07/2001	24 meses
4	20 MG SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1018600180040	SOLUÇAO INJETAVEL	23/07/2001	24 meses
5	20 MG SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1018600180059	SOLUÇAO INJETAVEL	23/07/2001	24 meses

Fls 9886
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9887
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: GENTAMICIN

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.936156/2020-23	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	14/12/2020
Nome Comercial	GENTAMICIN	**Registro**	100410210	**Vencimento do registro**	05/2025
Princípio Ativo	SULFATO DE GENTAMICINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL INJ CX 02 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1004102100010	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses
2	40 MG/ML SOL INJ CX 02 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1004102100029	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses
3	40 MG/ML SOL INJ CX 02 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1004102100037	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses
4	20 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1004102100045	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses
5	40 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1004102100053	SOLUÇAO INJETAVEL	14/12/2020	24 meses

Fls 9888
14/12/2020 24
Proc. Nº 02[illegible]23
Ass

6	40 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1004102100061	SOLUÇAO INJETAVEL	[illegible]

Fls 9889
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ISOFARMA - SOLUÇÃO DE GLICONATO DE CÁLCIO 10%

Nome da Empresa Detentora do Registro	HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA	**CNPJ**	01.571.702/0001-98	**Autorização**	1.00.311-3
Processo	25351.170396/2018-30	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	17/09/2018
Nome Comercial	ISOFARMA - SOLUÇÃO DE GLICONATO DE CÁLCIO 10%	**Registro**	103110162	**Vencimento do registro**	06/2027
Princípio Ativo	GLICONATO DE CÁLCIO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ELETROLITOS SIMPLES			**ATC**	ELETROLITOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML ATIVA	1031101620018	SOLUÇAO INJETAVEL	17/09/2018	24 meses

Fls 9890
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FARMACE-GLICOSE

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25016.000123/99	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	07/02/2000
Nome Comercial	FARMACE-GLICOSE	**Registro**	110850009	**Vencimento do registro**	02/2025
Princípio Ativo	GLICOSE ANIDRA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL			**ATC**	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG/ML SOL INJ CX 24 FR PLAS TRANS X 500 ML 01 CANCELADA OU CADUCA	1108500090014	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses
2	100 MG/ML SOL INJ CX 50 FR PLAS TRANS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090022	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses
3	100 MG/ML SOL INJ CX 60 FR PLAS TRANS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090030	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses
4	100 MG/ML SOL INJ CX 12 FR PLAS TRANS X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090049	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses

Fls 9891
Proc. Nº 023/2023
Ass

5	250 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1108500090057	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
6	250 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 20 ML ATIVA	1108500090065	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
7	2,5 G/10ML SOL INJ CX 200 AMP VD INC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090073	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
8	2,5 G/10ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 20 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090081	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
9	500 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1108500090091	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
10	500 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 20 ML ATIVA	1108500090103	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
11	5,0 G/10ML SOL INJ CX 200 AMP VD INC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090111	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
12	5,0 G/10ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 20 ML CANCELADA OU CADUCA	1108500090121	SOLUÇAO INJETAVEL	31/08/2000	24 meses
13	100 MG/ML SOL INJ IV CX 60 FA PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1108500090138	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses
14	100 MG/ML SOL INJ IV CX 50 FA PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML ATIVA	1108500090146	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses
15	100 MG/ML SOL INJ IV CX 24 FA PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML ATIVA	1108500090154	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses
16	100 MG/ML SOL INJ IV CX 12 FA PLAS TRANS SIST FECH X 1000 ML ATIVA	1108500090162	SOLUÇAO INJETAVEL	07/02/2000	24 meses

Fls 9892
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HEMOFOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25351.317406/2008-35	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	11/05/2009
Nome Comercial	HEMOFOL	**Registro**	102980371	**Vencimento do registro**	05/2029
Princípio Ativo	heparina sódica suína, heparina suína			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTICOAGULANTES			**ATC**	ANTICOAGULANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5000 UI/ML SOL INJ CX 25 FA VD INC X 5 ML ATIVA	1029803710015	SOLUÇAO INJETAVEL	11/05/2009	24 meses
2	5000 UI/ML SOL INJ CX 50 FA VD INC X 5 ML ATIVA	1029803710023	SOLUÇAO INJETAVEL	11/05/2009	24 meses
3	5000 UI/0,25 ML SOL INJ CX 25 AMP VD INC X 0,25 ML ATIVA	1029803710031	SOLUÇAO INJETAVEL	11/05/2009	24 meses
4	5000 UI/ML SOL INJ IV CX 1 EST PLAS X 1 FA VD TRANS X 5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1029803710041	SOLUÇAO INJETAVEL	11/05/2009	24 meses
5	5000 UI/ML SOL INJ IV CX 20 EST PLAS X 1 FA VD TRANS X 5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1029803710058	SOLUÇAO INJETAVEL	11/05/2009	24 meses

6	5000 UI/0,25 ML SOL INJ SC CX 36 AMP VD TRANS X 0,25 ML (EMB HOSP) ATIVA	1029803710066	SOLUÇAO INJETAVEL	11/05/2009	24 meses

Fls 9893
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9894
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NEPRESOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25001.006827/85	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	08/10/1987
Nome Comercial	NEPRESOL	**Registro**	102980089	**Vencimento do registro**	10/2027
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE HIDRALAZINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS SIMPLES			**ATC**	ANTI-HIPERTENSIVOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM CT ENV KRAFT POLIET X 10 CANCELADA OU CADUCA	1029800890010	COMPRIMIDO SIMPLES	16/07/2003	18 meses
2	50 MG COM CT ENV KRAFT POLIET X 30 CANCELADA OU CADUCA	1029800890029	COMPRIMIDO SIMPLES	08/10/1987	24 meses
3	20 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1029800890037	SOLUÇAO INJETAVEL	08/10/1987	18 meses
4	20 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 36 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1029800890047	SOLUÇAO INJETAVEL	08/10/1987	18 meses
5	20 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1029800890055	SOLUÇAO INJETAVEL	08/10/1987	18 meses

9895
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 9896
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: RHOPHYLAC

Nome da Empresa Detentora do Registro	CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	**CNPJ**	62.969.589/0001-98	**Autorização**	1.00.151-0
Processo	25351.708521/2008-15	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	14/01/2010
Nome Comercial	RHOPHYLAC	**Registro**	101510121	**Vencimento do registro**	01/2030
Princípio Ativo	IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-D			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	IMUNOGLOBULINAS			**ATC**	IMUNOGLOBULINAS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	150 MCG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML ATIVA	1015101210012	SOLUÇAO INJETAVEL	14/01/2010	36 meses

Fls 9897
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.002899/2003-05	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	17/06/2003
Nome Comercial	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	**Registro**	113430102	**Vencimento do registro**	06/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA MONOIDRATADA			**Medicamento de referência**	XYLOCAÍNA SEM VASOCONSTRITOR
Classe Terapêutica	ANESTESICOS LOCAIS			**ATC**	ANESTESICOS LOCAIS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 20 ML ATIVA	1134301020015	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses
2	20 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301020023	SOLUÇAO INJETAVEL	17/06/2003	24 meses

Fls 9898
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ERGOMETRIN

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Au**
Processo	25001.004739/86	**Categoria Regulatória**	Similar	**Da re**
Nome Comercial	ERGOMETRIN	**Registro**	104970126	**Ve do**
Princípio Ativo	MALEATO DE METILERGOMETRINA			**Me de**
Classe Terapêutica	OCITOCICOS NAO HORMONAIS			**AT**
Parecer Público	-			**Bu El**
Rotulagem	• ERGOMETRIN_LAYOUT DE EMBALAGEM.PDF - 1 de 1			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,125 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 12 CANCELADA OU CADUCA	1049701260015	DRAGEA SIMPLES	26/03/2001	24 meses
2	0,125 MG DRG CX 25 BL AL PLAS INC X 20 (EMB. HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1049701260023	DRAGEA SIMPLES	26/03/2001	24 meses
3	0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 1 ML (EMB.HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1049701260031	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses
4	0, 125 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS INC X 10 (EMB. HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1049701260041	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/03/2001	24 meses

Fls 9899
Proc. Nº 023/2023
Ass

5	0,2 MG/ML SOL INJ SC/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1049701260058	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses

Fls 9900
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de metoclopramida

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.079620/2005-35	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	20/08/2007
Nome Comercial	cloridrato de metoclopramida	**Registro**	113430149	**Vencimento do registro**	08/2027
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA monoidratado			**Medicamento de referência**	Plasil
Classe Terapêutica	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES			**ATC**	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301490011	SOLUÇAO INJETAVEL	20/08/2007	24 meses

Fls 9901
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: METRONIDAZOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA	**CNPJ**	01.571.702/0001-98	**Autorização**	1.00.311-3
Processo	25351.004792/2003-93	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	11/07/2003
Nome Comercial	METRONIDAZOL	**Registro**	103110119	**Vencimento do registro**	07/2028
Princípio Ativo	METRONIDAZOL			**Medicamento de referência**	FLAGYL
Classe Terapêutica	AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS			**ATC**	AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG/ML SOL INJ INFUS IV BOLS PLAS SIST FECH X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1031101190013	SOLUÇAO INJETAVEL	11/07/2003	24 meses
2	5 MG/ML SOL INJ CT 10 BOLSAS PLAS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1031101190021	SOLUÇAO INJETAVEL	11/07/2003	24 meses
3	5 MG/ML SOL INJ CX 48 FR PLAS TRANS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1031101190031	SOLUÇAO INJETAVEL	11/07/2003	24 meses
4	5 MG/ML SOL INJ INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PE TRANS SIST FECH X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1031101190048	SOLUÇAO INJETAVEL	11/07/2003	24 meses
5	5 MG/ML SOL INJ INFUS IV CX ENVOL 70 BOLS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1031101190056	SOLUÇAO INJETAVEL	11/07/2003	24 meses

Fls 9902
Proc Nº 023/2023
Ass

6	5 MG/ML SOL INJ INFUS IV CX ENVOL 60 BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1031101190064	SOLUÇAO INJETAVEL	11/07/2003	24 meses
7	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1031101190072	SOLUÇAO INJETAVEL	06/03/2023	24 meses

Fls 9903
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE NALOXONA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.567640/2009-10	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	26/04/2010
Nome Comercial	CLORIDRATO DE NALOXONA	**Registro**	113430177	**Vencimento do registro**	04/2025
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE NALOXONA			**Medicamento de referência**	NARCAN
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO			**ATC**	OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,4 MG/ ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301770014	SOLUÇAO INJETAVEL	26/04/2010	24 meses
2	0,4 MG/ ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301770022	SOLUÇAO INJETAVEL	26/04/2010	24 meses
3	0,4 MG/ ML SOL INJ CX 25 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301770030	SOLUÇAO INJETAVEL	26/04/2010	24 meses
4	0,4 MG/ ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301770049	SOLUÇAO INJETAVEL	26/04/2010	24 meses

Fls 9904
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9905
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: hemitartarato de norepinefrina

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.936155/2020-89	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	23/11/2020
Nome Comercial	hemitartarato de norepinefrina	**Registro**	100410190	**Vencimento do registro**	11/2027
Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA			**Medicamento de referência**	HYPONOR
Classe Terapêutica	VASOCONSTRITORES E HIPERTENSORES			**ATC**	VASOCONSTRITORES E HIPERTENSORES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	-
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL INJ IV CT 10 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1004101900013	SOLUÇAO INJETAVEL	23/11/2020	24 meses
2	2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1004101900021	SOLUÇAO INJETAVEL	23/11/2020	24 meses
3	2 MG/ML SOL INJ IV CX 100 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1004101900031	SOLUÇAO INJETAVEL	23/11/2020	24 meses

Fls 9906
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: OXITON

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Autorização**	1.00.497-7
Processo	25000.003726/89	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	22/01/1990
Nome Comercial	OXITON	**Registro**	104970149	**Vencimento do registro**	01/2025
Princípio Ativo	OCITOCINA			**Medicamento de referência**	SYNTOCINON
Classe Terapêutica	OCITOCICOS HORMONAIS			**ATC**	OCITOCICOS HORMONAIS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 UI/ML SOL INJ CT 100 AMP VD INC X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1049701490010	SOLUÇAO INJETAVEL	20/08/2003	24 meses
2	5 UI/ML SOL INJ CT 100 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049701490027	SOLUÇAO INJETAVEL	20/08/2003	24 meses
3	1 UI/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1049701490037	SOLUÇAO INJETAVEL	22/01/1990	24 meses
4	5 UI/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049701490043	SOLUÇAO INJETAVEL	22/01/1990	24 meses

Fls 907
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE ONDANSETRONA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA	**CNPJ**	17.174.657/0001-78	**Autorização**	1.00.387-7
Processo	25351.370795/2006-65	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/05/2007
Nome Comercial	CLORIDRATO DE ONDANSETRONA	**Registro**	103870058	**Vencimento do registro**	05/2027
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE ONDANSETRONA			**Medicamento de referência**	ZOFRAN
Classe Terapêutica	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES			**ATC**	ANTIEMETICOS E ANTINAUSEANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700580010	SOLUÇAO INJETAVEL	28/05/2007	24 meses
2	2 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1038700580029	SOLUÇAO INJETAVEL	28/05/2007	24 meses
3	2 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700580037	SOLUÇAO INJETAVEL	28/05/2007	24 meses
4	2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700580045	SOLUÇAO INJETAVEL	28/05/2007	24 meses
5	2 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1038700580053	SOLUÇAO INJETAVEL	28/05/2007	24 meses
6	2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 4 ML ATIVA	1038700580061	SOLUÇAO INJETAVEL	28/05/2007	24 meses

Fls 9908
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9909
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: oxacilina sódica

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.936250/2020-82	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	30/11/2020
Nome Comercial	oxacilina sódica	**Registro**	100410205	**Vencimento do registro**	10/2026
Princípio Ativo	OXACILINA SÓDICA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	-
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG PÓ SOL INJ + DIL CT 01 FA VD TRANS + AMP VD TRANS X 3 ML ATIVA	1004102050013	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	30/11/2020	24 meses
2	500 MG PÓ SOL INJ + DIL CX 50 FA VD TRANS + AMP VD TRANS X 3 ML ATIVA	1004102050021	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	30/11/2020	24 meses
3	500 MG PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS ATIVA	1004102050031	Pó para Solução Injetável	30/11/2020	24 meses

Fls 9910
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PAMERGAN

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25992.008540/74	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	09/04/1975
Nome Comercial	PAMERGAN	**Registro**	102980042	**Vencimento do registro**	04/2030
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PROMETAZINA			**Medicamento de referência**	FENERGAN
Classe Terapêutica	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS			**ATC**	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG/ML SOL INJ IM CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1029800420016	SOLUÇAO INJETAVEL	26/07/2002	24 meses
2	25 MG DRG CT FR VD AMB X 200 CANCELADA OU CADUCA	1029800420022	DRAGEA SIMPLES	26/07/2002	36 meses
3	25 MG DRG CX 50 FR X 10 CANCELADA OU CADUCA	1029800420032	DRAGEA SIMPLES	19/10/2000	36 meses
4	25 MG COM REV CT FR VD AMB X 200 (EMB. HOSP.) CANCELADA OU CADUCA	1029800420049	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/10/2000	36 meses
6	2% SOL INJ CX 500 CARP X 1,8 ML CANCELADA OU CADUCA	1029800420067	SOLUÇAO DERMATOLOGICA	19/10/2000	36 meses
7	25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1029800420075	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/10/2000	24 meses

Fls 9911
Proc. Nº 023/2023
Ass

8	25 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1029800420083	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/10/2000	24 meses
15	25 MG/ML SOL INJ IM CX 36 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1029800420156	SOLUÇAO INJETAVEL	09/04/1975	24 meses
16	25 MG/ML SOL INJ IM CX 25 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1029800420164	SOLUÇAO INJETAVEL	09/04/1975	24 meses

9912
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NORMASTIG

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Aut**
Processo	25351.182380/2017-34	**Categoria Regulatória**	Similar	**Dat regi**
Nome Comercial	NORMASTIG	**Registro**	104971406	**Ven do r**
Princípio Ativo	METILSULFATO DE NEOSTIGMINA			**Mec de r**
Classe Terapêutica	ANTIMIASTENICOS E DESCURARIZANTES			**ATC**
Parecer Público	-			**Bul Elet**
Rotulagem	• NORMASTIG_LAYOUT DE EMBALAGEM.PDF - 1 de 1			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,5 MG/ML SOL INJ CT 3 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049714060011	SOLUÇAO INJETAVEL	07/08/2017	24 meses
2	0,5 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049714060028	SOLUÇAO INJETAVEL	07/08/2017	24 meses
3	0,5 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049714060036	SOLUÇAO INJETAVEL	07/08/2017	24 meses
4	0,5 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049714060044	SOLUÇAO INJETAVEL	07/08/2017	24 meses

Fls 9913
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9914
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SOLUCAO DE GLICERINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	EQUIPLEX INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	01.784.792/0001-03	**Autorização**	1.01.772-2
Processo	25000.014749/9428	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	24/05/1999
Nome Comercial	SOLUCAO DE GLICERINA	**Registro**	117720010	**Vencimento do registro**	05/2029
Princípio Ativo	GLICERINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	LAXANTES IRRITANTES OU ESTIMULANTES			**ATC**	LAXANTES IRRITANTES OU ESTIMULANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	120 MG/ML SOL RET CX 48 FR PE X 250 ML ATIVA	1177200100017	SOLUÇAO RETAL	24/05/1999	24 meses
2	120 MG/ML SOL RET CX 24 FR PE X 500 ML ATIVA	1177200100025	SOLUÇAO RETAL	24/05/1999	24 meses
3	120 MG/ML SOL RET CX 48 FR PE X 250 ML + 48 SONDAS ATIVA	1177200100033	SOLUÇAO RETAL	24/05/1999	24 meses
4	120 MG/ML SOL RET CX 24 FR PE X 500 ML + 24 SONDAS ATIVA	1177200100041	SOLUÇAO RETAL	24/05/1999	24 meses

Fls 9915
Proc. Nº 02/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: JP GLICOFISIOLÓGICO

Nome da Empresa Detentora do Registro	JP INDUSTRIA FARMACEUTICA S/A	**CNPJ**	55.972.087/0001-50	**Autorização**	1.00.491-5
Processo	25992.007761/67	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	11/12/1979
Nome Comercial	JP GLICOFISIOLÓGICO	**Registro**	104910019	**Vencimento do registro**	04/2025
Princípio Ativo	CLORETO DE SÓDIO, GLICOSE			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL			**ATC**	REPOSICAO HIDROELETROLITICA E ALIMENTACAO PARENTERAL
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	9 MG/ML + 50 MG/ML SOL INJ CX 50 FR PLAS TRANS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1049100190136	SUSPENSAO INJETAVEL	20/09/2000	24 meses
2	9 MG/ML + 50 MG/ML SOL INJ CX 30 FR PLAS TRANS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1049100190179	SUSPENSAO INJETAVEL	20/09/2000	24 meses
3	9 MG/ML + 50 MG/ML SOL INJ CX 20 FR PLAS TRANS X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1049100190079	SUSPENSAO INJETAVEL	20/09/2000	24 meses
4	9 MG/ML + 50 MG/ML SOL INJ CX 10 FR PLAS TRANS X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1049100190041	SUSPENSAO INJETAVEL	20/09/2000	24 meses