P & P
DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS

À

PREF MUNICIPAL DE SAO VICENTE DO SUL/RS Cnpj: 87.572.079/0001-03

PREGÃO ELETRÔNICO:90.014/2025

TIPO: PREGÃO ELETRÔNICO

ABERTURA - DATA DA REALIZAÇÃO:04/04/2025 - 09:00

COMPRASNET ID 988675

Número Interno:3158

PROPOSTA COMERCIAL

ITEM	DESCRIÇÃO	UND	QTD	MARCA	Nº REGISTRO	FABRICANTE	VL UNIT	VL TOTAL
3	ACIDO FOLICO 5MG C/500CPR (HIPOFOL)	UN	30000	HIPOLABOR	1134301590024	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	0,0360	1.080,00
4	ACIDO TRANEXAMICO 50MG/ML DE 5ML C/100 AMP (G)	UN	500	HIPOLABOR	1134301860021	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	4,2600	2.130,00
10	AGUA PARA INJECAO 10ML C/200 FLA (G)	UN	2000	EQUIPLEX	1168800320183	EQUIPLEX INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	0,2390	478,00
34	BUTIL ESCOP 20MG/ML 1 ML INJ C/ 100 AMP (G)	UN	500	HYPOFARMA	1038700800010	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	1,0900	545,00
35	BUTIL ESCOP 4MG/ML+DIP 500MG/ML DE 5ML C/50AMP (HYPOCINA)	UN	1000	HYPOFARMA	1038700230028	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	1,3400	1.340,00
50	CEFALOTINA SODICA 1G IV IM C/ 50 FA (KEFLIN)	UN	500	ABL	1556200040025	ANTIBIOTICOS DO BRASIL LTDA.	4,9900	2.495,00
52	CEFTRIAXONA SODICA 1G IV S/D C/100 AMP (G)	UN	500	BLAU	1163701740061	BLAU FARMACEUTICA S.A.	4,6300	2.315,00
55	CETOPROFENO 100MG IV C/50 AMP (ARTRINID)	UN	500	UNIAO QUIMICA	1049700040097	UNIAO QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S.A.	3,8700	1.935,00
57	B1-FENTANILA CITRATO 50 MCG/ML DE 2 ML C	UN	500	HIPOLABOR	1134301510020	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	2,2600	1.130,00
68	AMIODARONA 200MG C/500 CPR (G)	UN	30000	GEOLAB	1542302770121	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	0,3740	11.220,00
73	CIPROFLOXACINO CL 500MG C/300 CPR (G)	UN	15000	PRATI DONADUZZI	1256801500099	PRATI,DONADUZZI & CIA LTDA	0,2160	3.240,00
74	CLINDAMICINA 150 MG/ML DE 4 ML C/ 50 AMP (HYCLIN)	UN	500	HYPOFARMA	1038700360029	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	2,6100	1.305,00
82	DOBUTAMINA CLOR 250MG DE 20 ML C/10 AMP (G)	UN	500	HYPOFARMA	1038700570015	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	4,9300	2.465,00
86	LIDOCAINA GELEIA 20MG/G DE 30G C/ 100 BIS (LABCAINA)	UN	500	PHARLAB	1410700560082	PHARLAB INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A	4,9300	2.465,00
87	LIDOCAINA 2% COM VASO 20 ML INJ C/25 FA (HYPOCAINA)	UN	300	HYPOFARMA	1038700390092	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	5,3100	1.593,00
88	LIDOCAINA 20MG/ML SEM VASO 20 ML C/25 AMP (G)	UN	500	HYPOFARMA	1038700410018	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	3,9700	1.985,00
91	METFORMINA CLOR 500MG C/200 CPR (G)	UN	25000	PRATI DONADUZZI	1256801510051	PRATI,DONADUZZI & CIA LTDA	0,1210	3.025,00
93	METFORMINA CLOR 850MG C/400 CPR (G)	UN	90000	PRATI DONADUZZI	1256801510035	PRATI,DONADUZZI & CIA LTDA	0,1370	12.330,00
97	METOCLOPRAMIDA 5MG/ML 2ML C/100 AMP (METROFARMA)	UN	800	FARMACE	1108500210028	FARMACE INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA	0,7100	568,00
113	COMPLEXO B POLIVITAMINICO DE 2ML C/100 AMP (HYPLEX B)	UN	500	HYPOFARMA	1038700290012	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	1,0300	515,00
123	DEXAMETASONA FOSF DIS 4MG/ML DE 2,5 ML C/ 50 AMP (G)	UN	500	HYPOFARMA	1038700470029	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	0,8900	445,00

125	DIAZEPAM 10MG DE 2ML INJ C/ 100 AMP B1 (G)	UN	1000	HIPOLABOR	1134301520018	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	0,6100	610,00
128	DICLOFENACO SOD 25 MG/ML 3ML INJ C/100 AMP (G)	UN	1000	HYPOFARMA	1038700520018	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	0,8600	860,00
136	DIPIRONA 500MG/ML DE 10ML C /100 FR (G)	UN	1000	FARMACE	1108500300027	FARMACE INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA	1,1600	1.160,00
137	DIPIRONA 500MG/ML DE 2 ML C/100 AMP (G)	UN	1000	SANTISA	1018600360022	SANTISA LABORATORIO FARMACEUTICO S.A.	0,5980	598,00
142	ENOXAPARINA 60MG/0,6 ML C/SEG INJ C/2 SER (HEPTRIS)	UN	500	MYLAN	1883000760144	MYLAN LABORATORIOS LTDA	21,6000	10.800,00
148	B1-FENITOINA SÓDICA 50MG/ML DE 5ML C/100	UN	500	HIPOLABOR	1134301710021	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	2,4300	1.215,00
156	FOLINATO DE CALCIO 15 MG C/ 500 CPR (FOLINAC)	UN	2000	HIPOLABOR	1134300720031	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	2,4100	4.820,00
158	FUROSEMIDA 10MG/ML INJ 2ML C/ 100 AMP (G)	UN	500	HYPOFARMA	1038700380011	HYPOFARMA INST DE HYPODERMIA E FARMACIA	0,6800	340,00
164	NOREPINEFRINA HEM 2MG/ML DE 4ML C/ 50 AMP (G)	UN	300	HYPOFARMA	1038700600021	HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARM	1,8700	561,00
165	HEPARINA SOD SUI 5000UI/ML 0,25ML C/50AMP (PARINEX)	UN	500	HIPOLABOR	1134302000018	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	6,2900	3.145,00
180	MAL DEXCLORFENIRAMINA 0,4 MG/ML DE 100 ML C/ 50 FR (G)	UN	500	HIPOLABOR	1134301110065	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	1,9200	960,00
188	NISTATINA SUSP DE 50ML C/ 50 FR VP (G)	UN	300	PRATI DONADUZZI	1256800260061	PRATI,DONADUZZI & CIA LTDA	5,8900	1.767,00
193	T - OCITOCINA 5 UI/ML DE 1ML C/ 50 AMP (OXITON)	UN	300	UNIAO QUIMICA	1049701490043	UNIAO QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S.A.	3,5900	1.077,00
212	SACARATO OXIDO FERRICO 100MG/5ML C/ 50 AMP 5ML (FERROPURUM)	UN	500	BLAU	1163701380047	BLAU FARMACEUTICA S.A.	11,4500	5.725,00
218	METOPROLOL SUCCINATO 100 MG C/ 30 CPR (G)	UN	30000	PHARLAB	1410706300201	PHARLAB INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A	0,8200	24.600,00
219	HIDROCORTISONA SUCC SÓDICO 100 MG PÓ C/ 50 FA (CORTISONAL)	UN	500	UNIAO QUIMICA	1049700200094	UNIAO QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S.A.	3,1900	1.595,00
220	HIDROCORTISONA SUC 500MG C/ 50 FA (ARISCORTEN)	UN	500	BLAU	1163701190078	BLAU FARMACEUTICA S.A.	5,1000	2.550,00
224	AMICACINA SULFATO 250 MG/ML DE 2 ML C/ 50 AMP (G)	UN	500	TEUTO	1037002970060	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S.A	4,2900	2.145,00
225	ATROPINA SULF 0,25 MG/ML DE 1ML C/100 AMP (ATROFARMA)	UN	400	FARMACE	1108500170026	FARMACE INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA	0,9900	396,00
229	B1-MORFINA SULFATO 10MG/ML DE 1ML C/ 100 (G)	UN	500	HIPOLABOR	1134301630034	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	2,3900	1.195,00
230	NEOMICINA+BACITRACINA POM 10GR C/50 TB (G)	UN	1000	BELFAR	1057101630041	BELFAR IND FARM - BELFAR MATOZINHOS LTDA	2,1000	2.100,00
234	TERBUTALINA SULF 0,5MG/ML DE 1ML C/50 AMP (TERBUTIL)	UN	300	UNIÃO QUIMICA	1049711760029	UNIAO QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S.A.	1,3000	390,00
238	SUXAMETONIO CLORETO 100MG PÓ C/ 10 AMP (SUCCITRAT)	UN	50	BLAU	1163700780033	BLAU FARMACEUTICA S.A.	24,0500	1.202,50
					VALOR TOTAL DA PROPOSTA			R$ 124.415,50
					(Cento e vinte e quatro mil e quatrocentos e quinze reais e cinco mil décimos de milésimos de centavos).			

Validade da Proposta: CONFORME EDITAL
Condições de Pagamento: CONFORME EDITAL
Prazo de Entrega: CONFORME EDITAL
Validade dos Produtos: CONFORME EDITAL

DECLARAMOS QUE CONHECEMOS E CUMPRIMOS TODOS OS TERMOS DO EDITAL EM TODOS OS SEUS DETALHAMENTOS.
DECLARAMOS QUE EM NOSSOS PREÇOS JÁ ESTÃO INCLUSAS TAXAS, FRETES E IMPOSTOS.
COMUNICAMOS QUE NÃO EFETUAMOS FRACIONAMENTO DE EMBALAGENS PRIMÁRIAS CONFORME ART 4º INCISOS VIII E XVI DA LEI 5.991/73 E ART 10 DA RDC 08/06. SOLICITAMOS QUE OS EMPENHOS ESTEJAM ADEQUADOS AS EMBALAGENS MENCIONADAS NESTA PROPOSTA.

DADOS PARA PAGAMENTO: BANCO DO BRASIL, AGENCIA 8551-0, CONTA CORRENTE 840-0

JEAN CARLOS PETRY:06308681903

Assinado de forma digital por JEAN CARLOS PETRY:06308681903
Dados: 2025.04.07 11:40:10 -03'00'

P & P Distribuidora de Medicamentos Ltda
Av. Maripá, 7210- Vila Becker - Toledo/PR
CNPJ: 52.808.009/0001-27 - IE: 91036865-60
Fone (45) 2032-6959
E-mail: pp-dist@hotmail.com

P & P DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
JEAN CARLOS PETRY
REPRESENTANTE LEGAL
CPF 063.086.819-03
RG 8.651.599-7

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HIPOFOL					
Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.038554/2008-96	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	30/06/2008
Nome Comercial	HIPOFOL	**Registro**	113430159	**Vencimento do registro**	07/2028
Princípio Ativo	ÁCIDO FÓLICO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIANEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIANEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG COM CT BL AL/PLAS PVC AMB X 40 ATIVA	1134301590016	COMPRIMIDO SIMPLES	30/06/2008	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	5 MG COM CT BL AL/PLAS PVC AMB X 500 ATIVA	1134301590024	COMPRIMIDO SIMPLES	30/06/2008	24 meses
Princípio Ativo	ÁCIDO FÓLICO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico âmbar (PVC) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda **CNPJ:** - 19.570.720/0007-06 **Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Hipofol
(ácido fólico)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

5mg

Hipofol

ácido fólico

NOME GENÉRICO:

ácido fólico (vitamina B9)

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimido

APRESENTAÇÕES:

5mg - Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém: % IDR

ácido fólico.....5mg (*2083,33%) (**1408,45%) (***4166,67%)

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

(celulose microcristalina 102, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco)

IDR - Ingestão Diária Recomendada

(*) - Teor percentual do componente na posologia máxima relativo à ingestão diária recomendada para adulto.

(**) - Teor percentual do componente na posologia máxima relativo à ingestão diária recomendada para gestante.

(***) - Teor percentual do componente na posologia máxima relativo à ingestão diária recomendada para crianças acima de 12 anos de idade.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

No tratamento das anemias devido a deficiência de ácido fólico no organismo em geral provenientes do alcoolismo, doenças hepáticas, anemia hemolítica, na gestação, no uso indiscriminado de anticonceptivos e síndrome de má absorção.

Deficiência de ácido fólico pode também ocorrer em pacientes em tratamento com antimaláricos, anticonvulsivos e antineoplásticos.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ácido fólico pertence às vitaminas do grupo B.

O ácido fólico é reduzido no organismo a tetrahidrofolato, o qual atua como coenzima para vários processos metabólicos incluindo a síntese de purina e pirimidina e, portanto, na síntese de DNA. Está envolvido também na conversão de alguns aminoácidos e na utilização do folato.

Farmacocinética

O metabolismo do ácido fólico ocorre no fígado.

O ácido fólico é convertido no fígado e plasma em presença de ácido ascórbico, em sua forma metabolicamente ativa (ácido tetrahidrofólico) mediante a dihidrofolatoredutase.

Eliminação

Renal: O ácido fólico é quase completamente eliminado com metabólitos. As quantidades superiores às necessidades diárias são eliminadas na urina, principalmente como produto inalterado.

Em diálise: O ácido fólico é eliminado por hemodiálise.

Absorção

O ácido fólico, depois de sua conversão em ácido tetrahidrofólico, é usado na eritropoiese normal e para a síntese de nucleoproteínas.

3. CONTRAINDICAÇÕES

Nos casos de hipersensibilidade ao ácido fólico ou a qualquer um dos componentes inativos da fórmula, ou em casos de anemia perniciosa.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O ácido fólico só deve ser indicado no tratamento da anemia perniciosa se associado a doses adequadas de cianocobalamina.

Advertências

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

Informe ao seu médico se está amamentando.

Categoria de risco: C

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso do produto concomitantemente com analgésicos, anticonvulsivantes, contraceptivos orais, metrotexato, pirimetamina, quinina e trimetoprim, sulfonamida, incluído sulfassalazina, causa interferência na absorção do ácido fólico diminuindo seu efeito terapêutico.

Interferência com exames laboratoriais:

Pode haver redução das concentrações de vitamina B_{12} no sangue quando se administram doses elevadas e contínuas de ácido fólico.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

O Hipofol deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: blíster contendo 20 comprimidos.

Características organolépticas: cor amarela, comprimido circular liso e uniforme.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e data 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Tratamento de anemia megaloblástica devido à deficiência de folatos:

Recomenda-se doses orais de 5mg diariamente por 4 meses. Doses superiores podem ser necessárias em estados de má absorção.

- Na profilaxia de anemia megaloblástica de mulheres grávidas:

A dose usual é de 200 a 500mcg diariamente.

- Estados hemolíticos crônicos:

Doses continuadas diárias de 5mg de ácido fólico por 1 a 7 dias podem ser necessárias, dependendo da dieta e do grau de hemólise.

Para mulheres em idade fértil com risco potencial de terem uma gravidez afetada por defeito do tubo neural, a dose de ácido fólico é de 4 a 5mg diários, começando a administração antes da gravidez (4 semanas) e continuando até o primeiro trimestre.

Para mulheres em idade fértil que não apresentam este risco potencial a dose é de 400mcg diariamente.

Cuidados na administração

Uma dieta equilibrada é essencial para o equilíbrio das funções do organismo.

Não use o produto para substituir uma dieta equilibrada.

Doses elevadas não são recomendadas, salvo prescrição médica.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

É comum com o uso do produto o aparecimento de coloração amarelada na urina.

As reações adversas relatadas com a administração de ácido fólico são reações alérgicas, relacionadas a doses acima de 10 vezes a dose dietética recomendada (RDA) durante 1 mês.

Incidência rara: Reações alérgicas, especificamente broncoespasmo (problemas respiratórios, aperto no peito, dificuldade respiratória), eritema, febre, *rash* cutâneo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. SUPERDOSE

Nos casos de superdosagem suspender o tratamento, avisar o médico e instituir terapêutica adequada.

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

10. DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0159

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/06/2011.

Rev.01

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No.expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No.expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
NA	NA – objeto de pleito desta notificação eletronica	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Atualização do texto de bula conforme dizeres dispostos na Resolução – RDC Nº 47, de 8 de Setembro de 2009.	VPS	5mg – Caixa contendo 500 comprimidos;

ácido tranexâmico

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/ml

ácido tranexâmico
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:
50 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 5 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
ácido tranexâmico.....50 mg
Veículo q.s.p .....1 mL
(hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O ácido tranexâmico é destinado ao controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hemorragia digestiva: Metanálise de estudos com o ácido tranexâmico em pacientes com hemorragia digestiva alta demonstrou que ele está associado, quando comparado a placebo, a reduções de 20 a 30% da taxa de recidiva do sangramento; 30 a 40% da necessidade de cirurgias e 40% da taxa de mortalidade.
Cirurgia ortopédica: Em estudo controlado com placebo, pacientes submetidos à artroplastia total do joelho receberam ácido tranexâmico, na dose de 15 mg/kg, por infusão intravenosa, antes da retirada do torniquete e, posteriormente, 10 mg/kg, pela via intravenosa, 3-4 h e 6-7 h após o término da cirurgia. Foi observada uma redução de 65,9% do sangramento pós-operatório, em relação ao observado com placebo.
Ginecologia/obstetrícia: Setenta e três pacientes apresentando descolamento prematuro da placenta foram tratadas com ácido tranexâmico antes da cesariana. Destas, 67 receberam 1 g, pela via intravenosa, imediatamente antes do parto e 6, em fases mais precoces da gestação e com sintomas menos intensos, receberam tratamento oral, com 4 g/dia, até o parto. A taxa de mortalidade perinatal foi de 8% e não foi observado nenhum caso de fibrinólise severa, trombose ou óbito materno.
Urologia: Em estudo placebo-controlado, com 63 pacientes submetidos à prostatectomia, a administração intravenosa de 2 g/dia de ácido tranexâmico reduziu o sangramento pós-operatório em 45%, quando comparado ao placebo.
Transplante hepático: Estudo duplo-cego randomizado foi realizado com 45 pacientes submetidos a transplante hepático primário e ao uso de dipiridamol e heparina nas primeiras 24 h do pós-operatório. A infusão venosa de 40 mg/kg/h de ácido tranexâmico, até a dose máxima 20 g, durante a cirurgia reduziu significativamente a perda sanguínea pós-operatória média e a média de unidades de hemoderivados transfundidas, em relação ao placebo: 800 mL *vs* 1200 mL e 20,5 vs 43,5, respectivamente.
Cirurgia cardíaca: Duzentos e dez pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea foram randomizados, em estudo duplo-cego, para receberem infusão de 10 g de ácido tranexâmico, por 20 minutos, após a indução anestésica, ou placebo. A perda sanguínea pós-operatória média foi de 474 ± 24 mL, no grupo tratado (n=104), e 906 ± 51 mL, no grupo placebo (n=106).
Referências Bibliográficas: Dunn, C.J. e Goa, K.L. – Tranexâmic Acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs; 57(6): 1005-1032, 1999. Wellington, K. e Wagstaff, A.J. – Tranexamic Acid: A review of its use in the management of menorrhagia. Drugs; 63(13): 1417-1433, 2003. Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd. – Monograph of Tranexamic Acid. Adis International Ltd. Ed., Osaka, 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O efeito antifibrinolítico do ácido tranexâmico é devido à formação, reversível, do complexo ácido tranexâmico - plasminogênio. Embora os demais sítios de ligação da lisina, no plasminogênio, tenham baixa afinidade [constante de dissociação (Kd) = 750 μmol/L], pelo menos um apresenta alta afinidade com o ácido tranexâmico [Kd = 1,1 μmol/L]. Assim, devido à sua ligação preferencial, o ácido tranexâmico ocupará os sítios de ligação da lisina, antes que ocorra a interação do plasminogênio e da cadeia pesada de plasmina com os monômeros de fibrina. Este processo retarda a fibrinólise, já que, embora a plasmina esteja presente, encontra-se bloqueada pelo ácido tranexâmico e incapaz de promover a lise da fibrina, preservando o coágulo.
Pelo exposto, observa-se que o ácido tranexâmico atua em etapa posterior àquelas envolvidas na cascata de coagulação, não interferindo na mesma ou nos demais parâmetros da coagulação, tais como contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina.
Farmacocinética
Nas concentrações plasmáticas terapêuticas (5 a 10 mg/L), o ácido tranexâmico é amplamente distribuído no organismo e apenas 3% encontram-se ligados a proteínas, sendo em quase totalidade ao plasminogênio.

A principal via de excreção do ácido tranexâmico é renal. A eliminação, após administração intravenosa, é triexponencial e mais de 95% de cada dose são excretados *in natura* na urina: aproximadamente 30% da dose são excretados durante a primeira hora; a excreção total aumenta para 45%, após 3 horas, e, após 24 horas, aproximadamente 90% da dose encontram-se já excretados. A meia-vida de eliminação é de, aproximadamente, 80 minutos. O *clearance* plasmático é de, aproximadamente, 7 L/h.
O ácido tranexâmico atravessa a barreira hematencefálica e foi localizado, também, no líquido e em membranas sinoviais.
O ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e foi observado em concentração significativa no sangue do cordão umbilical. Entretanto, não há relatos da significância clínica deste achado sobre o feto. A excreção no leite é baixa, representando apenas 1% da concentração plasmática, e sem consequências para o lactente.
Uma concentração de 200 mg/L foi obtida na saliva, 30 minutos após bochechos com uma solução a 5%, durante 2 minutos, embora, nestas condições, a concentração plasmática tenha sido de, apenas, 2 mg/L.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O ácido tranexâmico é contraindicado em portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Específicas ao produto: O ácido tranexâmico injetável deve ser administrado estritamente pela via intravenosa (*vide item Reações Adversas*). A administração intravenosa deverá ser o mais lenta possível, devendo sempre ser respeitada a velocidade máxima de infusão de 50 mg/min (*vide item Reações Adversas*). O ácido tranexâmico injetável pode ser administrado em infusão venosa ou, dependendo da gravidade, injetado diretamente na veia, sem qualquer diluição, na velocidade máxima de infusão de 50 mg/min. Entretanto, para todos os casos, recomenda-se que a administração seja feita isoladamente. Não associar nenhum outro medicamento ao ácido tranexâmico injetável, nem o administrar no mesmo equipo em que já esteja sendo administrado outro medicamento (*vide item Interações Medicamentosas*). Para o preparo de soluções para infusão venosa, ácido tranexâmico injetável deve ser diluído em soro fisiológico isotônico, glicose isotônica, frutose a 20%, Dextran 40, Dextran 70 ou solução de Ringer. O volume para diluição dependerá da necessidade de reposição/restrição hídrica do paciente, sendo, então, a critério médico. Entretanto, deverá sempre ser respeitada a velocidade máxima de infusão de 50 mg/min. O ácido tranexâmico é uma molécula estável e, quando mantidas as condições de esterilidade, a solução preparada poderá ser utilizada pelo tempo necessário à infusão.

Gerais: Pacientes com histórico de tromboembolismo, ou com fatores predisponentes para tal, devem ser cuidadosamente acompanhados. Não se recomenda a utilização deste medicamento em hemorragias secundárias à coagulação intravascular disseminada, a menos que, confirmadamente, sejam por distúrbios do sistema fibrinolítico. Nestes casos e sob estrita supervisão, pode ser necessário o uso concomitante de anticoagulantes. O ácido tranexâmico inibe a lise de coágulos, inclusive daqueles intravasculares. Portanto, pacientes apresentando hematúria devem ser cuidadosamente acompanhados, devido ao risco de obstrução renal e das vias urinárias pelos coágulos. Pacientes que necessitem utilizar o ácido tranexâmico por longos períodos devem ser periodicamente avaliados e em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado (*vide item Reações Adversas*).

Insuficiência Renal: A excreção do ácido tranexâmico é renal. Portanto, na insuficiência renal, as doses devem ser ajustadas (*vide item Posologia*) e o tratamento deve ser sob estrita supervisão.

Idosos: Não há advertências ou recomendações especiais, sobre a utilização deste medicamento em idosos.

Gestantes: Estudos experimentais não demonstraram efeitos teratogênicos, mutagênicos ou sobre a fertilidade, com a utilização do ácido tranexâmico. Entretanto, o ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e a experiência clínica com sua utilização em gestantes é limitada. Portanto, este medicamento deve ser utilizado na gestação com cautela e sob estrita supervisão. Não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gestação.
Categoria de risco na gravidez: B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactantes: Apenas 1% da concentração plasmática do ácido tranexâmico é excretada no leite materno e, em doses terapêuticas, são improváveis efeitos sobre o lactente. Mesmo assim, durante a lactação, este medicamento deve ser utilizado sob orientação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Foram observadas turvação e precipitação de soluções de ácido tranexâmico, quando associadas a alguns medicamentos. Como não há relatos sobre a interação com todos aqueles utilizados na prática médica, recomenda-se, então, não associar nenhum outro medicamento ao ácido tranexâmico injetável, nem o administrar no mesmo equipo em que já esteja sendo administrado outro medicamento.
O ácido tranexâmico pode ser utilizado durante a heparinoterapia.
Não foram observadas alterações nos resultados de exames laboratoriais com a utilização do ácido tranexâmico.
A farmacocinética do ácido tranexâmico não se modifica na presença de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: ampola de vidro transparente contendo 5 mL.
Características organolépticas: solução incolor, odor característico e livre de material particulado.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Estabilidade do ácido tranexâmico solução injetável após diluição:
O ácido tranexâmico solução injetável mantém-se estável por aproximadamente 2 horas, após diluição com solução de cloreto de sódio a 0,9%, solução de Glicose a 5%, solução Ringer, Dextran 70, Dextran 40 e solução de Frutose a 20%, quando armazenada em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).
Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.
Não use medicamento com 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 dose de ácido tranexâmico deve ser ajustada individualmente por paciente. As doses recomendadas devem ser interpretadas como uma diretriz inicial.

Adultos:
Fibrinólise local: 500 a 1000 mg por injeção intravenosa lenta (50 mg/min) sem diluição, três vezes ao dia. Se o tratamento continuar por mais de 3 dias, recomenda-se o uso da apresentação oral. Alternativamente, após injeção intravenosa inicial, o tratamento subsequente pode ser continuado por infusão venosa. Após diluído, pode ser administrado na dose de 25 a 50 mg/kg/dia.
Fibrinólise sistêmica: na coagulação intravascular disseminada, com ativação predominante do sistema fibrinolítico, usualmente uma dose única de 1000 mg por injeção intravenosa lenta (50 mg/min) é suficiente para controlar o sangramento.
Neutralização de terapia trombolítica: 10 mg/kg por injeção intravenosa lenta (50 mg/min).

Crianças:
De acordo com o peso corporal: 10 mg/kg/dose, duas a três vezes ao dia.

Insuficiência Renal:
Em pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser corrigida de acordo com a seguinte tabela:

creatinina sérica	**dose EV**	**frequência**
120 a 150 micromol/L	10 mg/kg	2 vezes ao dia
250 a 500 micromol/L	10 mg/kg	1 vez ao dia
> 500 micromol/L	5 mg/kg	1 vez ao dia

Algumas Indicações e Doses Recomendadas para Adultos:
Prostatectomia: em pacientes de alto risco, a profilaxia e o tratamento da hemorragia devem começar durante o período pré-operatório, com ácido tranexâmico injetável, na dose de 25 a 50 mg/kg/dia, seguido de 2 comprimidos, três a quatro vezes ao dia, até que a hematúria macroscópica desapareça.

Hemofilia: no preparo de extrações dentárias, 25 mg/kg/dia.

A dose máxima diária recomendada*, para todas as indicações, é de 3 g/dia. Entretanto, em alguns casos e sob supervisão, poderá ser aumentada até 4,5 g/dia.

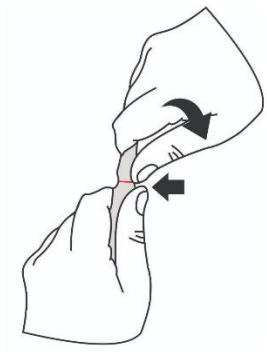
(*) Em algumas cirurgias, como, por exemplo, nas cirurgias cardíacas com CEC, nos transplantes hepáticos e cirurgias ortopédicas de grande porte, a dose máxima diária do ácido tranexâmico poderá variar, em acordo com a necessidade do paciente e a experiência profissional individual, ficando, então, a critério médico.

Modo de usar
Orientações para abertura da ampola:

A ampola de ácido tranexâmico 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 trás para realizar a abertura da ampola.



9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, ácido tranexâmico injetável é bem tolerado. Entretanto, deve ser administrado estritamente pela via intravenosa. A administração pela via intramuscular pode produzir rabdomiólise, com mioglobinúria. A administração intravenosa deverá ser o mais lenta possível, devendo sempre ser respeitada a velocidade máxima de infusão de 50 mg/min. A administração intravenosa rápida pode promover náuseas, vômitos, hipotensão arterial ou bradicardia.

Outras reações adversas observadas com a utilização do ácido tranexâmico pela via intravenosa, por ordem de incidência, foram:

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas* e vômitos*.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações cutâneas de hipersensibilidade.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tonteira*, cefaleia*, alterações da visão*, hipotensão arterial* e tromboembolismo*. Em tratamentos de longo prazo, foi observada, também, dificuldade para identificação das cores**.

(*) Estas reações adversas ocorreram com a utilização de doses elevadas do ácido tranexâmico e desapareceram com a redução das mesmas.

(**) **Em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado.**

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

10. SUPERDOSE

Até o momento, não há relatos de casos de superdose. Entretanto, os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, tonteira, cefaléia, alteração da visão e hipotensão arterial. É recomendado o aumento da reposição hídrica, com infusão de soluções isotônicas, para aumento da diurese.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1343.0186

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

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

Ou

Produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/11/2023.

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**
03/09/2018	0860678/18-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão. - Composição	VPS	50 mg/mL - caixa contendo 100 ampolas x 5mL
09/03/2021	0925083/21-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão. - Reações adversas.	VPS	50 mg/mL - caixa contendo 100 ampolas x 5mL
01/06/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Substituição do termo “endovenoso” para “intravenoso”. - Posologia e modo de usar.	VPS	50 mg/mL - caixa contendo 100 ampolas x 5mL
23/02/2024	0214868/24-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Complemento do modo de conservação em “Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?”	VPS	50 mg/mL - caixa contendo 100 ampolas x 5mL
21/10/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação das bulas do paciente e profissional de saúde conforme RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	50 mg/mL - caixa contendo 100 ampolas x 5mL

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

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301860021	SOLUÇAO INJETAVEL	08/04/2013	24 meses

Princípio Ativo	ÁCIDO TRANEXÂMICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAVENOSO
Conservação	PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Água para Injetáveis

Solução Injetável

Ampola 3mL, 5mL e 10 mL

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

BULA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Água para injetáveis

APRESENTAÇÕES:

Solução injetável, límpida e hipotônica, estéril e apirogênica.

- 3 mL em caixas com 50, 60, 80, 100, 150 ou 200 ampolas de plástico transparente;
- 5 mL em caixas com 50, 60, 80, 100, 150 ou 200 ampolas de plástico transparente;
- 10 mL em caixas com 50, 60, 80, 100, 150 ou 200 ampolas de plástico transparente.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

água para injetáveis q.s.p.....1 mL

pH 5,0 - 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Indicado na diluição ou dissolução de medicamentos compatíveis com a água para injetáveis.

2. CONTRAINDICAÇÕES

Devido à sua hipotonicidade, não deve ser administrada diretamente por via endovenosa.

3. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Água para injetáveis é fortemente hipotônica e sua administração na circulação sistêmica causa hemólise e desordens eletrolíticas.

Seu uso não é recomendável em procedimentos cirúrgicos.

Gravidez: Categoria C

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:

Não há recomendações especiais para estes grupos de pacientes.

4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devem ser avaliadas as características da compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos na água para injetáveis. Consultar um farmacêutico sempre que necessário.

5. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).

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.

Líquido límpido, hipotônico, estéril e apirogênico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. 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.

Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois sua esterilidade pode estar comprometida.

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.

Instruções para a abertura da ampola

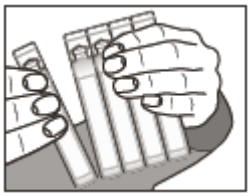
1 - Destaque a ampola plástica cuidadosamente no sentido do bico para base;

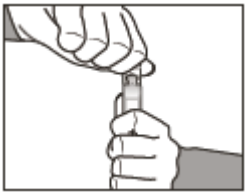
2 - Segure a ampola na posição vertical e com os dedos polegar e indicador o *_twist-off_*;

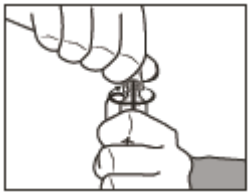
3 - Gire o *_twist-off_* no sentido horário para romper o lacre e abrir a ampola;

4 - Destaque o *_twist-off_*.

* Aletas laterais

1 . 

2. 

3. 

4. 

7. REAÇÕES ADVERSAS

Devem ser avaliadas as reações adversas dos medicamentos que serão diluídos ou solubilizados na água para injetáveis.

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

8. SUPERDOSE

Em casos de absorção de grandes quantidades de fluido hipotônico, podem ocorrer superidratação e desordens eletrolíticas hipotônicas.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1688.0032

Responsável Técnico: Victor L. K. Quental **CRF-SP:** 26.638

Fabricado e Registrado por:
Farmarin Indústria e Comércio Ltda
Rua Pedro de Toledo, 600 – Guarulhos – SP
CNPJ 58.635.830/0001-75 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 101 106

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/01/2019.

B50007041/02

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/07/2021	N/D	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	Todas
28/01/2021	0366453/21-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 8. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
24/07/2019	0837026/19-5	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de	23/10/2017	2137484/17-8	1583 – ESPECÌFICO – Registro de	21/01/2019	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	Todas

		Texto de Bula – RDC 60/12			Medicamento – Solução Parenteral				

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ÁGUA PARA INJETAVÉIS

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMARIN INDUSTRIA E COMERCIO LTDA	**CNPJ**	58.635.830/0001-75	**Autorização**	1.01.688-3
Processo	25351.601143/2017-31	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	21/01/2019
Nome Comercial	ÁGUA PARA INJETAVÉIS	**Registro**	116880032	**Vencimento do registro**	01/2029
Princípio Ativo				**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 IV CX 50 AMP PLAS TRANS X 3 ML ATIVA	1168800320019	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	SOL INJ IV CX 60 AMP PLAS TRANS X 3 ML ATIVA	1168800320027	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	SOL INJ IV CX 80 AMP PLAS TRANS X 3 ML ATIVA	1168800320035	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 3 ML ATIVA	1168800320043	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	SOL INJ IV CX 150 AMP PLAS TRANS X 3 ML ATIVA	1168800320051	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 3 ML ATIVA	1168800320061	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	SOL INJ IV CX 50 AMP PLAS TRANS X 5 ML ATIVA	1168800320078	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	SOL INJ IV CX 60 AMP PLAS TRANS X 5 ML ATIVA	1168800320086	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	SOL INJ IV CX 80 AMP PLAS TRANS X 5 ML ATIVA	1168800320094	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 5 ML ATIVA	1168800320108	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	SOL INJ IV CX 150 AMP PLAS TRANS X 5 ML ATIVA	1168800320116	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 5 ML ATIVA	1168800320124	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	SOL INJ IV CX 50 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1168800320132	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	SOL INJ IV CX 60 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1168800320140	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	SOL INJ IV CX 80 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1168800320159	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	SOL INJ IV CX 100 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1168800320167	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	SOL INJ IV CX 150 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1168800320175	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML ATIVA	1168800320183	Solução Injetável	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Ampola de plástico transparente • Secundária - Caixa (de papelão sem colmeia)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMARIN INDUSTRIA E COMERCIO LTDA **CNPJ:** - 58.635.830/0001-75 **Endereço:** GUARULHOS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: butilbrometo de escopolamina

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	25351.730857/2013-01	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	03/02/2020
Nome Comercial	butilbrometo de escopolamina	**Registro**	103870080	**Vencimento do registro**	02/2030
Princípio Ativo	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA			**Medicamento de referência**	Buscopan
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	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1038700800010	Solução Injetável	03/02/2020	24 meses
Princípio Ativo	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Ampola de vidro âmbar (Ampola de vidro âmbar tipo 1 da classe hidrolítica, 1mL) • Secundária - Caixa ()				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

butilbrometo de escopolamina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução Injetável

20 mg/mL

butilbrometo de escopolamina
Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999.
20mg/mL

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 20 mg/mL, caixa com 100 ampolas âmbar de 1 mL.

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
butilbrometo escopolamina .....20 mg*
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p. ..... 1 mL
*equivalente a 13,78 mg de escopolamina

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O butilbrometo de escopolamina é indicado para o tratamento sintomático de cólicas agudas dos tratos gastrintestinal e geniturinário, assim como cólicas e discinesias das vias biliares.
O butilbrometo de escopolamina injetável é ainda indicado como auxiliar em procedimentos diagnósticos e tratamentos, nos quais o espasmo pode constituir um problema, por exemplo, em endoscopia gastrintestinal e radiologia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudo conduzido para avaliar o efeito analgésico de 20 mg intravenoso de butilbrometo de escopolamina em cólica biliar, foram avaliados 32 pacientes (26 mulheres e 6 homens, com idade média de 47 anos, variando entre 38-55 anos) alocados aleatoriamente para butilbrometo de escopolamina ou tenoxicam. A intensidade da dor foi avaliada em escala de 5 pontos. Os resultados, no grupo de butilbrometo de escopolamina, foram: 7 (43,24%) dos 16 pacientes tiveram melhora significante da dor na avaliação de 30 minutos e outros 3 pacientes (18,75%) aos 60 minutos. Em acompanhamento de 24 horas, 4 (25%) pacientes tiveram que recorrer a medicação de resgate (petidina) e desenvolveram colecistite. Os autores concluem que ambos os tratamentos foram rápidos no alívio da dor abdominal de origem biliar.[1]
Em estudo que envolveu 104 pacientes, ao todo, sofrendo de dor em cólica classificada como grave ou excruciante devido a cálculo das vias urinárias altas confirmado, 33 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber butilbrometo de escopolamina injetável (20 mg IV) em estudo multicêntrico, com observador cego, randomizado em oito centros na Alemanha. Foi utilizada a escala visual analógica (EVA) para medir a intensidade da dor. O SIDP (início de ação) para o butilbrometo de escopolamina foi de 16,22 + 15,4 minutos. Eventos adversos foram relatados em 4 pacientes do grupo butilbrometo de escopolamina.[2]

1- Al-Waili, N, Saloom KY. The analgesic effect of intravenous tenoxican in symptomatic treatment of biliary colic: a comparison with hyoscine N-butylbromide. Eur J Med Res.Eur J Med Res. 1998 Oct 14;3(10):475-9.
2- Stankov, G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Double blind study with dipyrone versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. World J Urol.World J Urol. 1994;12(3):155-61.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O butilbrometo de escopolamina exerce atividade espasmolítica sobre a musculatura lisa do trato gastrintestinal, geniturinário e vias biliares. O butilbrometo de escopolamina, como um derivado de amônio quaternário, não atravessa a barreira hematoencefálica e, deste modo, não produz efeitos colaterais anticolinérgicos sobre o Sistema Nervoso Central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora sobre os gânglios intramurais das vísceras ocas, assim como de uma atividade antimuscarínica.

Farmacocinética
Absorção e distribuição:
Após a administração intravenosa, o butilbrometo de escopolamina é rapidamente distribuído para os tecidos (t ½ alfa = 4 min, t ½ beta = 29 min).
O volume de distribuição é de 128 litros (correspondentes a aproximadamente 1,7 L/kg). Devido a sua alta afinidade pelos receptores muscarínicos e nicotínicos, o butilbrometo de escopolamina é distribuído principalmente nas células musculares das regiões abdominal e pélvica, assim como nos gânglios intramurais dos órgãos abdominais. A ligação do butilbrometo de escopolamina às proteínas plasmáticas (albumina) é de aproximadamente 4,4%.
Estudos em animais demonstram que o butilbrometo de escopolamina não atravessa a barreira hematoencefálica, mas não há dados clínicos disponíveis sobre este efeito. Observou-se que o butilbrometo de escopolamina (1mM) pode interagir com o transporte de colina (1,4 nM) em células epiteliais da placenta humana *in vitro*.
Demonstrou alívio das dores das cólicas das vias biliares em 30 minutos e das cólicas renais (dos rins) em 16 minutos após uso injetável.

Metabolismo e eliminação:
A principal rota metabólica é a hidrólise da ligação éster. A meia-vida da fase final de eliminação (t ½ gama) é de cerca de 5 horas. A depuração total é de 1,2 L/min. Estudos clínicos com butilbrometo de escopolamina marcado com radioisótopo mostram que após a injeção endovenosa 42 a 61% da dose radioativa é excretada na urina e 28,3 a 37% nas fezes.
A porção de princípio ativo inalterado excretado na urina é de aproximadamente 50%. Os metabólitos excretados pela via renal ligam-se fracamente aos receptores muscarínicos e, por essa razão, acredita-se que não contribuem para o efeito do butilbrometo de escopolamina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O butilbrometo de escopolamina injetável é contraindicado nos seguintes casos:
– pacientes com hipersensibilidade conhecida ao butilbrometo de escopolamina ou a qualquer componente da fórmula
– glaucoma de ângulo fechado não tratado
– hipertrofia prostática com retenção urinária
– estenoses mecânicas no trato gastrintestinal
– Íleo paralítico ou obstrutivo
– megacólon
– taquicardia
– miastenia gravis

A administração de butilbrometo de escopolamina injetável é contraindicada por via INTRAMUSCULAR em pacientes em tratamento com anticoagulantes, uma vez que pode ocorrer hematoma intramuscular. Nesses pacientes devem ser utilizadas as vias subcutânea e intravenosa.
O butilbrometo de escopolamina não é indicado na diarreia aguda ou persistente da criança.
O butilbrometo de escopolamina é contraindicado para uso por idosos especialmente sensíveis aos efeitos secundários dos antimuscarínicos, como secura da boca e retenção urinária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade gastrintestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.
A elevação na pressão intraocular pode ocorrer devido a administração de agentes anticolinérgicos, tais como butilbrometo de escopolamina, em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes que sentirem dor ou apresentarem olhos vermelhos com perda de visão após a injeção de butilbrometo de escopolamina, devem procurar imediatamente um oftalmologista.
Casos de anafilaxia, incluindo episódios de choque, foram observados após administração parenteral de butilbrometo de escopolamina. Assim como com todos os fármacos que causam tais reações, os pacientes que receberem butilbrometo de escopolamina injetável devem permanecer sob observação.

A administração parenteral do butilbrometo de escopolamina pode causar taquicardia, hipotensão e anafilaxia, portanto, use com precaução em pacientes com doenças cardíacas, como insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão arterial e cirurgia cardíaca. Recomenda-se o monitoramento desses pacientes.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas
Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas até o momento. Entretanto, deve-se comunicar aos pacientes que eles podem apresentar efeitos indesejáveis, como distúrbio na acomodação visual e tontura durante o tratamento com butilbrometo de escopolamina. Por isso, recomenda-se cautela ao dirigir carros ou operar máquinas.
Caso o paciente apresente distúrbio na acomodação visual ou tontura, ele deve evitar atividades potencialmente perigosas, como dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de butilbrometo de escopolamina em mulheres grávidas.
Em relação à toxicidade reprodutiva, estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos.
O butilbrometo de escopolamina está classificado na categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Não há informações suficientes sobre a excreção do butilbrometo de escopolamina e seus metabólitos no leite humano.
Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de butilbrometo de escopolamina, durante a gravidez e a lactação.
Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O butilbrometo de escopolamina pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina), tetracíclicos (mirtazapina, mianserina), anti-histamínicos (prometazina, dexclorfeniramina, hidroxizina), antipsicóticos (clorpromazina, flufenazina, haloperidol), quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).
O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como a metoclopramida, pode resultar em uma diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrintestinal.
O butilbrometo de escopolamina pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos (como salbutamol, fenoterol, salmeterol).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e proteger da luz.
O prazo de validade de butilbrometo de escopolamina injetável 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.
O butilbrometo de escopolamina solução injetável é uma solução límpida, incolor e ligeiramente 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
O butilbrometo de escopolamina solução injetável deve ser administrado **lentamente** por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. As doses recomendadas são:
– Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 1 a 2 ampolas de butilbrometo de escopolamina (20-40 mg), que pode ser administrado várias vezes ao dia. Não exceder a dose diária máxima de 5 ampolas (100 mg).
– Lactentes e crianças menores de 12 anos: em casos graves, 0,3 mg a 0,6 mg/kg de peso corpóreo, que pode ser administrado várias vezes ao dia. Não exceder a dose máxima diária de 1,5 mg/kg de peso corpóreo.
O butilbrometo de escopolamina não deve ser administrado de forma contínua ou por períodos prolongados sem que a causa da dor abdominal seja investigada.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Muitos dos efeitos indesejáveis de butilbrometo de escopolamina podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas.
Em geral, os eventos são leves e desaparecem espontaneamente.
– Reações comuns (>1/100 e <1/10): distúrbios da acomodação visual, taquicardia, tontura, boca seca, – Reações com frequência desconhecida*: hipersensibilidade, reações anafiláticas, choque anafilático incluindo ocorrências fatais, dispneia, reações cutâneas, urticária, *rash*, eritema, prurido, diminuição da pressão arterial, rubor, disidrose, retenção urinária, midríase, aumento da pressão intraocular.

* Essas reações adversas foram observadas nas experiências pós-comercialização. A frequência não é maior que comum (3/185), mas deve ser menor, com 95% de certeza. Não é possível uma estimativa precisa da frequência, uma vez que as reações adversas não ocorreram no banco de dados do estudo clínico com 185 pacientes.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Em caso de superdose, podem ser observados efeitos anticolinérgicos.
–Tratamento
Fármacos parassimpaticomiméticos devem ser administrados, se necessário. Em casos de glaucoma, o oftalmologista deve ser consultado com urgência. Complicações cardiovasculares devem ser tratadas conforme os princípios terapêuticos habituais. Em caso de parada respiratória, intubação e respiração artificial devem ser consideradas. Se houver retenção urinária pode ser necessário o cateterismo vesical. Adicionalmente, medidas de suporte apropriadas devem ser usadas quando necessário.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0080
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 – M.G
CNPJ: 17.174.657/0001-78
Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
31/08/2020	2943476/20-9	10459 - GENÉRICO – Inclusão inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	———	———	———	———	NA	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
29/12/2020	4625988/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/12/2020	4625988/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/12/2020	Alteração no item 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
03/03/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2021	Alteração em Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ IV/IM/SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HYPOCINA COMPOSTA

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	25992.006004/78	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	19/04/1996
Nome Comercial	HYPOCINA COMPOSTA	**Registro**	103870023	**Vencimento do Registro**	04/2026
Princípio Ativo	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA, DIPIRONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIESPASMODICOS			**ATC**	ANTIESPASMODICOS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	6,67MG/ML + 333,4 MG/ML SOL OR CX 50 FR PLAS OPC X 20 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700230011	SOLUÇAO ORAL	18/02/2002	24 meses

Princípio Ativo	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA DIPIRONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700230028	SOLUÇAO INJETAVEL	18/02/2002	24 meses

Princípio Ativo	DIPIRONA BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não



HYPOCINA® COMPOSTA

butilbrometo de escopolamina + dipirona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução Injetável
4mg/mL + 500mg/mL

Hypocina® Composta

butilbrometo de escopolamina + dipirona

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 4mg/mL + 500mg/mL: embalagem com 50 ampolas de 5mL.

USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina, correspondentes a 2,75 mg de escopolamina e 500 mg de dipirona monoidratada, correspondentes a 443,02 mg de dipirona.

Excipientes: bissulfito de sódio, edetato dissódico, ácido láctico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hypocina® Composta é indicada para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrintestinal, das vias biliares, do trato geniturinário e do aparelho genital feminino (dismenorreia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação de eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos da musculatura lisa do trato gastrintestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona contra 9,3% no grupo placebo (total de 151).

Gregório M, Damiani S, Gatta G Antalgic properties of proxazole. Double blind study in visceral algoplastic conditions Panmin Med 1969; 11: 436-440.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Hypocina® Composta é uma associação medicamentosa para uso injetável, composta de um antiespasmódico butilbrometo de escopolamina e um analgésico, dipirona.

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrintestinal, das vias biliares e geniturinárias. Como um derivado de amônia quaternária o butilbrometo de escopolamina não atravessa o sistema nervoso central. Portanto não ocorrem efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas.

Farmacocinética

butilbrometo de escopolamina

Distribuição:

Após administração intravenosa, a substância é rapidamente depurada do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma meia-vida de 2-3 minutos. O volume de distribuição (Vss) é de 128 L. Após administração oral e intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrintestinal, fígado e rins.

Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autorradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Metabolismo e eliminação

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

Dipirona

Distribuição:

Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

Metabolismo:

O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

Eliminação:

No homem sadio, após administração oral e intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação de dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas.

Para 4-MAA, a meia-vida de eliminação após dose oral única é de 2,7 horas, e para os demais metabólitos a meia-vida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas.

As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos sadios, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens.

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

Geral

Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não-linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hypocina® Composta é contraindicada nos casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia a pirazolonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou ao butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias.
- Pacientes com conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou conhecida intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactoides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.
- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético.
- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).
- Porfiria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfiria).
- Glaucoma.
- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.
- Estenose mecânica do trato gastrintestinal.
- Íleo paralítico ou obstrutivo.
- Megacólon.
- Taquicardia.
- Miastenia gravis
- No terceiro trimestre de gravidez.
- Amamentação

No caso de condições hereditárias raras que possam levar a incompatibilidade com algum componente do produto (conforme item "Advertências e precauções"), o seu uso é contraindicado.

Hypocina® Composta é contraindicada no terceiro trimestre de gravidez.

Hypocina® Composta está classificada na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Além disto, Hypocina® Composta solução injetável é contraindicada em:

- Pacientes com hipotensão arterial ou condição circulatória instável.
- Pacientes em tratamento com injeção intramuscular de medicamentos anticoagulantes, pois pode ocorrer hematoma intramuscular. Nestes pacientes, pode ser utilizada a via intravenosa.

Hypocina® Composta injetável é contraindicada para uso por via subcutânea ou intra-arterial.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hypocina® Composta solução injetável somente deverá ser utilizado por via parenteral nos casos de espasmos dolorosos muito intensos como, por exemplo, cólicas biliares ou renais, enquanto as apresentações para uso oral podem ser utilizadas para dores moderadas a intensas.

Dores abdominais de causa desconhecida

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

Reações hematológicas (tais como agranulocitose e pancitopenia)

Hypocina® Composta contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de agranulocitose com risco à vida.

Em caso de sinais clínicos de reações hematológicas (tais como agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, ou pancitopenia) o tratamento com Hypocina® Composta deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado até que os valores retornem para os níveis normais. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (como mal estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento e palidez) durante o tratamento com Hypocina® Composta.

Pacientes que demonstram reações imunológicas a Hypocina® Composta, como agranulocitose, também estão sob alto risco de responder de forma similar a outras pirazolonas e pirazolidinas.

Reações anafiláticas/anafilactoides

Ao escolher a via de administração, deve-se levar em consideração que a administração parenteral de Hypocina® Composta apresenta o maior risco de reações anafiláticas ou anafilactoides.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a Hypocina® Composta é acentuadamente maior em pacientes com:

- Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema-Asma brônquica, especialmente na presença de rinossinusite e pólipos nasais.
- Urticária crônica.
- Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).
- Intolerância ao álcool. Estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada.

Em casos raros a dipirona pode causar choque anafilático com risco de vida.

A probabilidade de ocorrer choque anafilático é maior em pacientes suscetíveis. É necessário cautela quando Hypocina® Composta for utilizada por pacientes com asma ou alergia atópica.

Antes da administração de Hypocina® Composta, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, Hypocina® Composta só deve ser utilizada após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se Hypocina® Composta for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter recursos disponíveis em caso de emergência.

Pacientes que demonstram reação anafilática ou outras reações imunológicas a Hypocina® Composta estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas, pirazolidinas e outros analgésicos não- narcóticos.

Reações hipotensivas isoladas

Hypocina® Composta pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral do que enteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Injeção intravenosa excessivamente rápida.
- Pacientes com hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).
- Pacientes com febre elevada

Consequentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes. Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. Hypocina® Composta demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

Reações cutâneas graves

Foram relatadas reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, em pacientes que fizeram uso de dipirona. Se os sinais ou sintomas dessas condições se desenvolverem (tais como rash cutâneo frenquementente progressivo com bolhas e danos das mucosas), o tratamento com Hypocina® Composta deve ser descontinuado imediatamente e nunca mais ser reintroduzido.

Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas relacionados às reações cutâneas e monitorados de perto, principalmente nas primeiras semanas de tratamento.

Sangramento gastrintestinal

Foram relatados sangramentos gastrintestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes tinham recebido concomitantemente outros tratamentos (como AINEs – anti-inflamatórios não-esteroides) associados ao sangramento gastrintestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

Pressão intraocular

Pode ocorrer aumento da pressão intraocular com a administração de agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes devem recorrer imediatamente a um oftalmologista caso desenvolvam quadro de dor e hiperemia ocular com perda de visão após injeção de Hypocina® Composta.

Riscos associados com via de administração incorreta

Na administração parenteral, deve haver atenção com a técnica de injeção apropriada. O uso intra-arterial inadvertido pode causar necrose que potencialmente pode levar a amputação na área vascular distal.

Riscos em populações especiais

Em pacientes idosos ou com comprometimento da função renal ou hepática, Hypocina® Composta só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios e precauções adequadas devem ser tomadas.

A administração parenteral de Hypocina® Composta pode causar taquicardia, hipotensão e anafilaxia, portanto, use com precaução em pacientes com doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, doença

cardíaca coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão arterial e cirurgia cardíaca. Recomenda-se o monitoramento destes pacientes.

Advertências relacionadas a excipientes

Hypocina® Composta solução injetável contém 163,77 mg de sódio por ampola de 5 ml (sendo 32,75 mg em 1ml). Este medicamento contém 491,3 mg de sódio por dose diária máxima recomenda em adultos. Esta quantidade deve ser considerada em pacientes sob dieta de restrição de sódio.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, pelo menos nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

- Gravidez:

Não há dados adequados sobre o uso de Hypocina® Composta na gravidez.

Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudessem sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, Hypocina® Composta não deve ser utilizada durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária na criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, Hypocina® Composta é contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

Hypocina® Composta está classificada na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Lactação:

A segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

- Fertilidade:

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metotrexato: Administração concomitante com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada. Clorpromazina: O uso concomitante de dipirona e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico: Dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico se administrado concomitantemente. Portanto, Hypocina® Composta deve ser utilizado com cautela em pacientes que recebem baixas doses de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

Bupropiona: A dipirona pode reduzir os níveis de bupropiona no sangue. Portanto, é necessário cautela se dipirona e bupropiona forem utilizadas concomitantemente.

Ciclosporina: No caso de tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuição nos níveis desta substância, e, por esta razão, devem ser monitorados.

Substâncias com efeitos anticolinérgicos: Hypocina® Composta pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

Antagonistas da dopamina: O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como, por exemplo, metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrintestinal.

Substâncias beta-adrenérgicos: Hypocina® Composta pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos.

Álcool: Os efeitos do álcool e Hypocina® Composta podem ser potencializados quanto usados concomitantemente.

Interações adicionais com as pirazolonas: As pirazolonas também podem causar interações com anticoagulantes orais, captopril, lítio e triantereno. A eficácia de anti-hipertensivos e diuréticos pode ser afetada pelas pirazolonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

Interferências com testes laboratoriais: Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue, quando realizados pelo método da glicose-oxidase.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e proteja da luz.

O prazo de validade da solução injetável 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.

A solução injetável é límpida e 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

Hypocina® Composta só deve ser administrado por via parenteral por injeção intravenosa lenta, cujo tempo da aplicação deve ser de, no mínimo, 5 minutos. O paciente deve permanecer em posição supina. Hypocina® Composta pode ser injetada por via intramuscular profunda, mas nunca por via subcutânea. O

uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal. A solução deve ser aquecida à temperatura do corpo antes da injeção.

Precaução

Hypocina® Composta só deve ser injetado por via intravenosa ou intramuscular. O uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal.

Para injeção intramuscular as seguintes técnicas devem ser cuidadosamente observadas:

Local de injeção:	Apenas no quadrante súpero-lateral (externo) das nádegas
Direção:	Direcionada sagitalmente para a crista ilíaca.
Profundidade:	Uso de agulha suficientemente longa para assegurar que a injeção atinja os músculos.

Por causa de possíveis incompatibilidades Hypocina® Composta não deve ser misturado com outras medicações na mesma seringa.

Em adultos aplicar 1 ampola de 5 mL, até 2 - 3 vezes ao dia, com intervalo de 6 a 8 horas.

Cada mL da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina e 500 mg de dipirona.

Devem estar presentes para a administração parenteral equipamentos adequados para tratamento em casos raros de choque.

A causa mais comum de queda crítica na pressão arterial e choque é a injeção muito rápida. Portanto a injeção intravenosa deve ser administrada **lentamente** (não mais do que 1 mL por minuto) com o paciente em posição supina. A pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória devem ser monitoradas. Assumindo que uma queda não-alérgica da pressão arterial é dose-dependente, a indicação de doses superiores a 1 g de dipirona deve ser considerada de forma particularmente cuidadosa.

Hypocina® Composta solução injetável pode ser misturada ou diluído em solução de glicose a 5%, solução salina a 0,9% ou solução de Ringer lactato. Como este tipo de mistura só permanece estável por um curto período, a solução deve ser administrada imediatamente.

Geral

Hypocina® Composta não deve ser usada por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

Pacientes idosos

A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina

A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral e do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

Comprometimento das funções renal e hepática

Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de

Hypocina® Composta se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

• Reações comuns (>1/100 e < 1/10): hipotensão, tontura, boca seca.

• Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, erupção medicamentosa fixa, reações cutâneas, distúrbios da acomodação visual, choque, dor no local de injeção*, rubor.

• Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reação anafilática e reação anafilactóide principalmente após administração parenteral, asma em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos, erupção maculopapular.

• Reações muito raras (<1/10.000): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, flebite*, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria e insuficiência renal.

• Reações com frequência desconhecida: sepse incluindo casos fatais, choque anafilático incluindo casos fatais principalmente após administração parenteral, dispneia, hipersensibilidade, sudorese anormal, midríase, aumento da pressão intraocular, taquicardia, reações no local da injeção*, hemorragia gastrintestinal, retenção urinária, cromatúria, anemia aplástica, pancitopenia (incluindo casos fatais) e Síndrome de Kounis.

*apenas para Hypocina® Composta injetável.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica e pancitopenia (incluindo casos fatais) são, presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que Hypocina® Composta tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se Hypocina® Composta for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antibióticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos se encontram consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal e da garganta, recomenda-se enfaticamente que Hypocina® Composta seja imediatamente suspensa e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispneia e distúrbios gastrintestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo, urticária generalizada, angioedema grave com envolvimento da região laríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). Hypocina® Composta deve, portanto, ser imediatamente suspensa se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Podem ocorrer reações anafiláticas durante ou imediatamente após a injeção, porém estas também podem aparecer algumas horas após a injeção. Entretanto em geral as reações ocorrem na primeira hora após a administração. O tratamento apropriado deve ser iniciado logo que surgirem sinais/sintomas de anafilaxia.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilactoides e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda da pressão arterial. A injeção intravenosa rápida aumenta o risco de reações de hipotensão.

Em caso de aumento da temperatura após injeção muito rápida, pode haver uma queda crítica e dose-dependente na pressão arterial sem qualquer outro sinal de intolerância à medicação.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

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.

10. SUPERDOSE

Sintomas

butilbrometo de escopolamina

Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

Dipirona

Após superdose aguda foi observado, náusea, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, estado de agitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial ou mesmo choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar em cardiopatas.

Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

Tratamento

butilbrometo de escopolamina

Se necessário, administrar medicamentos parassimpaticomiméticos. Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma.

As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial. Pode ser necessário cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disto, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

Dipirona

Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de

limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.
O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

Medidas agudas em caso de intolerância grave ao medicamento (choque):
Aos primeiros sinais (como reações cutâneas de urticária e rubor, inquietação, cefaleia, sudorese profusa, náusea), cessar imediatamente a administração. Deixar a agulha na veia ou estabelecer um acesso venoso. Além das medidas usuais de emergência como inclinar a cabeça e a parte superior do corpo para trás, mantendo as vias aéreas livres e administrando oxigênio, pode também ser necessário administrar simpaticomiméticos, expansores de volume ou glicocorticoides.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0023
Farm. Resp.: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade
CRF- MG nº 13603

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 da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/10/2015	09045551/54	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
29/05/2018	0436494/18-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 29/09/2017	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML
23/04/2019	*NA será gerado após a presente transação eletrônica	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 19/02/2019	VP	4 MG/ML + 500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML

KEFLIN® NEUTRO
(cefalotina sódica)

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável
1 g

KEFLIN® NEUTRO
cefalotina sódica

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KEFLIN® NEUTRO
Nome genérico: cefalotina sódica

APRESENTAÇÃO

KEFLIN® NEUTRO 1 g: cada frasco-ampola contém cefalotina sódica equivalente a 1 g de cefalotina na forma de pó para solução injetável.
Embalagem com 50 frascos-ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

KEFLIN® NEUTRO 1 g: cada frasco-ampola contém 1,055 g de cefalotina sódica equivalente a 1 g de cefalotina.
Excipiente: bicarbonato de sódio (tamponante).
A cefalotina sódica contém 2,8 mEq de sódio por grama.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KEFLIN® é indicado para o tratamento de infecções graves causadas por cepas suscetíveis dos microrganismos descritos no item **Microbiologia**.
Devem ser realizados testes de suscetibilidade e cultura. O tratamento pode ser iniciado antes que os resultados destes testes sejam conhecidos.
Infecções do trato respiratório causadas por *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella* sp. e *Haemophilus influenzae*.
Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.
Infecções do trato geniturinário causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.
Septicemia causada por *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp.
Infecções gastrintestinais causadas por *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.
Meningite causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase).
Infecções ósseas e articulares causadas por estafilococos (produtores e não produtores de penicilinase).
Profilaxia cirúrgica: em procedimentos cirúrgicos contaminados ou potencialmente contaminados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cefalotina é altamente ativa contra estafilococos, incluindo os produtores de penicilinase; enterococos e *E. coli*. Em um estudo clínico com 11 pacientes com infecções por microrganismos Gram-positivos, 10 foram tratados com sucesso: 5 com infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase e 5 com infecções causadas por enterococos.[(1)]

A cefalotina foi utilizada em um estudo com adultos para profilaxia de substituição de válvula cardíaca. Foi utilizada dose intraoperatória de 2 g, que produziu atividade antimicrobiana adequada na corrente sanguínea durante o período de circulação extracorpórea. [(2)]

Em um estudo duplo-cego com 148 pacientes para avaliar a efetividade da cefalotina na profilaxia de morbidade de pacientes submetidas à cesariana, a administração profilática de cefalotina produziu uma diminuição significativa na taxa de infecção pós-operatória. O grupo que recebeu o antibiótico apresentou uma taxa de morbidade significativamente menor, 8,8%, quando comparada à taxa do grupo placebo, 29,2%. [(3)]

Os resultados clínicos reportados por 8 pesquisadores que analisaram um total de 484 pacientes mostraram-se uniformemente favoráveis em infecções causadas por microrganismos Gram-positivos e também foram favoráveis em algumas infecções causadas por bacilos Gram-negativos. Em 136 pacientes com infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase, dos quais 31 apresentaram cultura sanguínea positiva, o tratamento com cefalotina mostrou-se positivo, 103 pacientes evoluíram para cura da infecção, 19 apresentaram melhora e em 14 o tratamento falhou. Seis destes casos foram diagnosticados como endocardite estafilocócica e todos foram curados após o tratamento com cefalotina. De um total de 43 pacientes com infecção causada por *E. coli*, houve apenas 1 falha. Entre os casos tratados com sucesso, 6 apresentaram cultura de sangue positiva.[(4)]

Em um estudo randomizado, duplo-cego, com 307 pacientes com fratura da parte proximal do fêmur, a administração profilática de cefalotina reduziu significativamente a taxa de infecção de ferida no grupo tratado com cefalotina (de 4,7% para 0,7%). Também houve redução da incidência de infecção urinária e da média da temperatura corporal máxima durante o pós-operatório.[(5)]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a cefalotina é uma cefalosporina semissintética de primeira geração de amplo espectro. Cada 1 g de cefalotina é tamponada com 30 mg de bicarbonato de sódio, para se obter soluções que, quando reconstituídas, tem pH variando entre 6 e 8,5. Nesta faixa de pH não há formação de cefalotina ácida livre, a solubilidade do produto é melhorada e o congelamento exige temperaturas mais baixas.
A cefalotina sódica contém 2,8 mEq de sódio por grama.

Farmacocinética: em voluntários sadios, após administração intramuscular de uma dose de 500 mg de cefalotina, o nível máximo do antibiótico no soro, após 30 minutos, foi em média 10 mcg/mL e após uma dose de 1 g, a média foi de 20 mcg/mL.
Após uma dose intravenosa única de 1 g de cefalotina, os níveis sanguíneos atingiram aproximadamente 30 mcg/mL após 15 minutos, tendo variado de 3 a 12 mcg em 1 hora, declinando para cerca de 1 mcg após 4 horas.
Com infusão contínua, na proporção de 500 mg por hora, os níveis no soro foram de 14 a 20 mcg/mL. Doses de 2 g administradas por infusão intravenosa, durante um período de 30 minutos, produziram concentrações no soro de 80 a 100 mcg/mL após 30 minutos, 10 a 40 mcg/mL após uma hora e 3 a 6 mcg/mL após duas horas, não sendo mensuráveis após 5 horas.
Cerca de 60% a 70% de uma dose intramuscular são excretados pelos rins nas primeiras 6 horas, resultando em altos níveis urinários. A probenecida retarda a excreção tubular e quase dobra os níveis sanguíneos máximos.
Os níveis no líquido cefalorraquidiano variaram de 0,4 a 1,4 mcg/mL em crianças e de 0,15 a 5 mcg/mL em adultos com processos inflamatórios das meninges. O antibiótico passa rapidamente para outros líquidos orgânicos, como o pleural, sinovial e ascítico. Estudos do líquido amniótico e do sangue do cordão umbilical demonstraram a rápida passagem da cefalotina através da placenta. Após doses únicas intramusculares de 1 g de cefalotina, foram encontrados níveis máximos nas mães entre 31 e 45 minutos após a injeção. Os níveis máximos nas crianças ocorreram cerca de 15 minutos mais tarde. O antibiótico também foi encontrado na bile.

Microbiologia: os testes *in vitro* demonstram que a ação bactericida das cefalosporinas resulta da inibição da síntese da parede celular.
Os estudos *in vitro* têm demonstrado a suscetibilidade da maioria das seguintes cepas à cefalotina (a eficácia clínica para outras infecções não descritas no item **1. INDICAÇÕES** é desconhecida):

Aeróbicos Gram-positivos:
Staphylococcus aureus, incluindo cepas produtoras de betalactamase.
Staphylococcus epidermidis, incluindo cepas produtoras de betalactamase.
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aeróbicos Gram-negativos:
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella sp.
Proteus mirabilis
Salmonella sp.
Shigella sp.

Os estafilococos meticilina-resistentes e a maioria das cepas de enterococos (*Enterococcus faecalis*, anteriormente *Streptococcus faecalis*, e *Enterococcus faecium*, anteriormente *Streptococcus faecium*) são resistentes à cefalotina e a outras cefalosporinas. A cefalotina não é ativa contra a maioria das cepas de *Enterobacter* sp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* e *Providencia rettgeri*. Também não é ativa contra *Serratia* sp., *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp.

Testes de suscetibilidade

Técnicas de difusão: métodos quantitativos baseados em medidas de diâmetros de halos de inibição dão a estimativa mais precisa da suscetibilidade aos antibióticos. O método recomendado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para testar a suscetibilidade dos microrganismos emprega discos com 30 mcg de cefalotina. Os resultados dos testes de suscetibilidade-padrão com disco único contendo 30 mcg de cefalotina devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥ 18	Suscetível
15 – 17	Intermediário
≤ 14	Resistente

Um resultado “suscetível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o microrganismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Os métodos de difusão requerem o uso de microrganismos de controle laboratorial para aferição técnica do procedimento. O disco de cefalotina com 30 mcg deve dar os seguintes halos de inibição:

Microrganismo	Diâmetro do Halo (mm)
Escherichia coli ATCC 25922	17 - 22
Staphylococcus aureus ATCC 25923	29 - 37

Técnicas de diluição: usar o método de diluição padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (caldo ou ágar) ou equivalente. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 8	Suscetível
16	Intermediário
≥ 32	Resistente

Um resultado "suscetível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado "intermediário" sugere que o microrganismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.
O método de diluição requer o uso de microrganismos de controle laboratorial para aferição técnica do procedimento. A cefalotina-padrão deve fornecer os seguintes valores de CIM:

Microrganismo	CIM (mcg/mL)
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,12 - 0,5
Escherichia coli ATCC 25922	4 - 16
Enterococcus faecalis ATCC 29212	8 - 32

4. CONTRAINDICAÇÕES

KEFLIN® é contraindicado para pacientes com histórico de reações alérgicas a antibióticos do grupo das cefalosporinas, penicilina, derivados da penicilina e penicilamina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes que a terapia com **KEFLIN®** seja instituída, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa quanto a reações anteriores de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas, derivados da penicilina e penicilamina. Há alguma evidência clínica e laboratorial de alergenicidade cruzada parcial entre as penicilinas e as cefalosporinas, pacientes têm demonstrado reações graves (incluindo anafilaxia) a ambas as drogas. Qualquer paciente que tenha demonstrado alguma forma de alergia, particularmente a drogas, deve receber antibióticos cautelosamente e quando absolutamente necessário. Reações agudas e graves de hipersensibilidade podem requerer epinefrina (adrenalina) e outras medidas de emergência.
O tratamento com antibiótico de amplo espectro altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é a principal causa de colite associada ao uso de antibiótico. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia associada ao uso de antibiótico. Essas colites podem variar em gravidade de leve a gravíssima. Casos leves de colite pseudomembranosa usualmente respondem apenas com a interrupção do tratamento. Em casos de colite moderada a grave, o tratamento deve incluir sigmoidoscopia, estudos bacteriológicos apropriados e suplementação de líquidos, eletrólitos e proteínas. Quando não há melhora após a interrupção da droga ou quando a colite é grave, pode ser necessário o tratamento com um antibacteriano clinicamente eficaz contra colite por *Clostridium difficile*. Outras causas de colites devem ser excluídas. Antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos com cautela a pacientes com histórico de doença gastrintestinal, particularmente colite.
A administração inapropriada de altas doses de cefalosporinas parenterais pode causar convulsões, particularmente em pacientes com insuficiência renal.
A cefalotina não tem demonstrado ser nefrotóxica; contudo, concentrações séricas altas e prolongadas do antibiótico podem ocorrer com doses usuais em pacientes com redução da função renal. Nestes casos, as doses devem ser reduzidas de acordo com o *clearance* de creatinina (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).
Quando doses intravenosas de cefalotina maiores que 6 gramas diárias são administradas por infusão contínua, por períodos superiores a 3 dias, poderá haver o aparecimento de tromboflebite, devendo-se, por este motivo, usar as veias alternadamente.
O uso prolongado de cefalotina poderá resultar em crescimento excessivo de microrganismos resistentes, sendo essencial a constante observação do paciente. Se durante a terapia ocorrer uma superinfecção, devem-se tomar as medidas apropriadas.

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 coelhos, administrando-se doses de 200 mg/kg, não revelaram evidências de prejuízo na fertilidade ou danos fetais devido à cefalotina. Contudo, não há estudos bem controlados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre predizerem as respostas no homem, esta droga só deverá ser usada durante a gravidez se absolutamente necessária.

Uso na lactação: a cefalotina está presente em níveis muito baixos no leite materno. Entretanto, não foram documentados problemas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: pacientes idosos têm maior probabilidade de ter a função renal diminuída, por isso recomenda-se a avaliação da função renal destes pacientes antes que se inicie a terapia com cefalotina.

Uso em pacientes com diminuição da função renal: para pacientes com diminuição na função renal pode ser necessário o ajuste de dose de acordo com o *clearance* de creatinina (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

Uso em crianças: a segurança e eficácia em prematuros ainda não foram estabelecidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Aminoglicosídeos (ex.: amicacina, gentamicina e tobramicina): pode ocorrer aumento na incidência de nefrotoxicidade após a administração concomitante de antibacterianos cefalosporínicos e aminoglicosídeos. Não se recomenda a mistura de cefalotina com aminoglicosídeos, pois pode ocorrer inativação de ambas as substâncias.

Probenecida: a probenecida aumenta as concentrações de cefalotina e pode aumentar os riscos de toxicidade.

Interações com testes laboratoriais: poderá ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com as soluções de Benedict ou Fehling ou com os comprimidos de Clinitest®, mas não com a Glico-fita®. A cefalotina pode elevar falsamente a concentração da creatinina no soro e na urina, quando determinada pela reação de Jaffé. Foram relatados resultados positivos nos testes de Coombs diretos, realizados durante a terapia com cefalotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
KEFLIN® deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição e/ou diluição, manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 2 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 48 horas (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

Soluções refrigeradas podem precipitar, porém são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

Características físicas e organolépticas
Aspecto físico do pó: pó cristalino branco a quase branco.
Características da solução após reconstituição: solução incolor (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).
Características da solução após diluição: solução incolor (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

A solução reconstituída e/ou diluída pode sofrer ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo-claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

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 cefalotina.

Adultos e Adolescentes
Pneumonia não complicada; infecção do trato urinário; furunculose com celulite: 500 mg a cada 6 horas, via intramuscular ou intravenosa.

Profilaxia cirúrgica (via intravenosa):

Antes da cirurgia: 2 g, 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia;
Durante a cirurgia (procedimentos com duração de 2 horas ou mais): 2 g;
Depois da cirurgia: 2 g a cada 6 horas, após a cirurgia, durante até 48 horas.

Outras infecções: 500 mg a 2 g, a cada 4 a 6 horas, via intramuscular ou intravenosa.

Limite de doses para adultos: 12 g por dia.

Adultos com diminuição da função renal: após uma dose inicial de 1 a 2 g por via intravenosa, pode ser necessário o ajuste de dose de acordo com o esquema abaixo que considera o *clearance* de creatinina (ver **Tabela 1**).

Tabela 1: Ajuste de doses para adultos com diminuição da função renal

***Clearance* de creatinina (mL/min)**	**Dose**
50 - 80	Até 2 g a cada 6 horas
25 - 50	Até 1,5 g a cada 6 horas
10 - 25	Até 1 g a cada 6 horas
2 - 10	Até 500 mg a cada 6 horas
< 2	Até 500 mg a cada 8 horas

Crianças
Infecções bacterianas em geral: 20 a 40 mg por kg de peso, a cada 6 horas, por via intramuscular ou intravenosa; ou 12 a 25 mg por kg de peso, a cada 4 horas, por via intramuscular ou intravenosa.

Idosos
Ver doses para **Adultos e Adolescentes**. Pacientes idosos têm maior probabilidade de ter a função renal diminuída, por isso pode ser necessário o ajuste de dose de acordo com o *clearance* de creatinina (ver **"Adultos com diminuição da função renal"**).

Duração do tratamento
Como na terapia com antibióticos em geral, o tratamento com **KEFLIN®** deve ser prolongado por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

Modo de usar
ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.
O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

KEFLIN® 1 g - VIA INTRAMUSCULAR
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 5 mL.
Se o conteúdo do frasco não se dissolver completamente, uma quantidade adicional do diluente (0,5 mL) poderá ser acrescentada e o frasco aquecido entre as mãos.
Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 5,7 mL e concentração de aproximadamente 175 mg/mL.
Aparência da solução reconstituída: incolor. A solução reconstituída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (15ºC a 30ºC): 2 horas.
Refrigeração (2ºC a 8ºC): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.
Administração: injetar em grande massa muscular. Em adultos, nas nádegas (quadrante superior externo); em crianças, na face lateral da coxa.

KEFLIN® 1 g - VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,7 mL e concentração de aproximadamente 93 mg/mL.

Aparência da solução reconstituída: incolor. A solução reconstituída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

Administração: injetar direto na veia durante 3 a 5 minutos. A administração pode também ser feita diretamente através do tubo do equipo quando o paciente estiver recebendo soluções por via intravenosa.

KEFLIN® 1 g - INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10,7 mL e concentração de aproximadamente 93 mg/mL.

Aparência da solução reconstituída: incolor. A solução reconstituída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando armazenada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

Estabilidade após reconstituição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

Diluição

Diluente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.

Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 9 mg/mL.

Aparência da solução diluída: incolor. A solução diluída pode sofrer uma ligeira alteração de cor (escurecer de incolor a amarelo claro), especialmente quando conservada em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Esta ligeira mudança de cor da solução não altera a potência do medicamento.

Estabilidade após diluição:

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 2 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 48 horas. Soluções refrigeradas podem precipitar, porém, são facilmente redissolvidas quando colocadas em temperatura ambiente.

Administração: infundir durante 30 minutos.

Incompatibilidades: não se recomenda a mistura de cefalotina com outras medicações. A mistura de antibacterianos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e aminoglicosídeos pode resultar em inativação de ambas as substâncias. Se clinicamente necessário, elas devem ser administradas separadas (não misturá-las no mesmo frasco ou numa mesma bolsa intravenosa). Se estiver utilizando a técnica em Y, suspender temporariamente a administração de uma substância enquanto se administra a outra.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas raras:

Hipersensibilidade: em casos de hipersensibilidade, poderão ocorrer erupções cutâneas maculopapulosas, urticária, reações semelhantes às da doença do soro e anafilaxia. Eosinofilia e febre medicamentosa foram observadas associadas a outras reações alérgicas. Há maior probabilidade dessas reações ocorrerem em pacientes com história de alergia, particularmente à penicilina.

Reações Locais: dor, endurecimento do tecido, sensibilidade e elevação da temperatura têm sido relatadas após injeções intramusculares repetidas. Tem ocorrido tromboflebite, geralmente associada a doses diárias acima de 6 gramas, administradas por infusão contínua por mais de 3 dias.

Gastrintestinais: podem aparecer sintomas de colite pseudomembranosa durante ou após o tratamento (ver item **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**). Diarreia, náuseas e vômitos têm sido relatados raramente.

Reações adversas muito raras:

Hematológicas: têm sido observadas neutropenia, trombocitopenia e anemia hemolítica. Foram relatados resultados positivos nos testes de Coombs diretos realizados durante a terapia com cefalotina.

Hepáticas: foi notada uma elevação transitória na aspartato aminotransferase (AST) e na fosfatase alcalina.

Renais: foram observadas elevação de nitrogênio ureico no sangue (BUN) e diminuição do *clearance* de creatinina, particularmente em pacientes que apresentaram insuficiência renal anterior. O papel da cefalotina nas alterações renais é difícil de ser estabelecido, em vista de ter sido geralmente notada a presença de outros fatores que predispõem à uremia ou à insuficiência renal aguda.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: os sinais e sintomas tóxicos após uma superdose de cefalotina podem incluir dor, inflamação e flebite no local da injeção.
A administração de grandes doses inadequadas de cefalosporinas parenterais pode causar tontura, parestesia e cefaleia. Após uma superdose podem ocorrer convulsões com algumas cefalosporinas, particularmente em pacientes com insuficiência renal, nos quais pode ocorrer acúmulo.
Tratamento: procurar um Centro de Controle de Intoxicações ou um Hospital.
Em casos de superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de superdoses de múltiplas drogas, interação entre drogas e de cinéticas pouco comuns de drogas no paciente.
Se ocorrerem convulsões, a droga deve ser imediatamente suspensa e uma terapia anticonvulsivante deve ser administrada se clinicamente indicada.
Proteger a passagem de ar do paciente e manter a ventilação e perfusão. Monitorar meticulosamente os sinais vitais do paciente, gases sanguíneos e eletrólitos séricos.
Em casos de superdosagem grave, pode ser considerado o uso de hemodiálise.

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

Referências Bibliográficas

1. Steinbrunn W, Haemmerli UP. Clinical trials of cephalothin, a new antibiotic. *German Medical Monthly*. 1967 Abr; 12 (4): 170-174.
2. Austin TW, Coles JC, McKechnie P, Sandoval W, Doctor A. Cephalothin prophylaxis and valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1977 Abr; 23 (4): 333-336.
3. Moro M, Andrews M. Prophylatic antibiotics in cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 1974 Nov; 44 (5): 688-692.
4. Kirby WMM. Clinical status of cephalothin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1964; 10: 274-279.
5. Burnett JW, Gustilo RB, Williams DN, Kind AC. Prophylactic antibiotics in hip fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1980 Abr; 62-A (3): 457-462.
6. Handbook on Injectable Drugs, 8th Edition, 2007, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists.
7. Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27th Edition, 2007, Thomson – Micromedex.
8. Martindale – The Complete Drug Reference, 35th Edition, 2007.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS n° 1.5562.0004
Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP n° 63.058

Fabricado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Sumaré - SP

ou

Fabricado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Cosmópolis - 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

IB190321

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.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**
		10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. Reações Adversas	VPS	Pó para solução injetável 1 g.
03/05/2019	0393049/19-1	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Dizeres Legais.	VPS	Pó para solução injetável 1 g.
10/04/2017	0585056/17-8	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2017	0582461/17-3	11104 – RDC 73/2016 – NOVO – Redução do Prazo de Validade	Não Aplicável	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento. 8. Posologia e Modo de Usar.	VPS	Pó para solução injetável 1 g.
19/04/2016	1578782/16-6	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2016	1321301/16-6	10250 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	11/04/2016	Dizeres Legais.	VPS	Pó para solução injetável 1 g.
26/06/2014	0504536/14-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula para adequação à RDC 47/09. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável 1 g.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: KEFLIN NEUTRO

Nome da Empresa Detentora do Registro	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	05.439.635/0001-03	**Autorização**	1.05.562-2
Processo	25351.042304/2003-46	**Categoria Regulatória**	Novo	**Data do registro**	13/08/2003
Nome Comercial	KEFLIN NEUTRO	**Registro**	155620004	**Vencimento do registro**	08/2025
Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA			**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	1 G PO INJ CT FA VD INC CAPAC. 10ML + AMP DIL X 5ML CANCELADA OU CADUCA	1556200040017	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	13/08/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1 G PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1556200040025	Pó para Solução Injetável	13/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Pesagem • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

4	1 G PO INJ CT 50 FA VD INC CAPAC. 10ML + 50 AMP DIL X 5ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1556200040041	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	13/08/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1556200040051	Pó para Solução Injetável	13/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Pesagem • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	1 G PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1556200040068	Pó para Solução Injetável	13/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Pesagem • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

10	1 G PO SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML + BOLS PLAS TRANS (SIST FECH) X 100 ML **ATIVA**	1556200040106	Pó para Solução Injetável Solução p/ Diluição Injetável	13/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Pesagem • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	1 G PO SOL INJ CX 25 FA VD TRANS X 10 ML + 25 BOLS PLAS TRANS (SIST FECH) X 100 ML ATIVA	1556200040114	Pó para Solução Injetável Solução p/ Diluição Injetável	13/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Pesagem • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária

Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	1 G PO SOL INJ CX 50 FA VD TRANS X 10 ML + 50 BOLS PLAS TRANS (SIST FECH) X 100 ML ATIVA	1556200040122	Pó para Solução Injetável Solução p/ Diluição Injetável	13/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	CEFALOTINA SODICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Pesagem • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA **CNPJ:** - 05.439.635/0001-03 **Endereço:** COSMÓPOLIS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Antibióticos do Brasil Ltda **CNPJ:** - 05.439.635/0008-80 **Endereço:** SUMARÉ - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ARTRINID

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Autorização**	1.00.497-7
Processo	25992.015113/76	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	13/03/1997
Nome Comercial	ARTRINID	**Registro**	104970004	**Vencimento do registro**	03/2027
Princípio Ativo	CETOPROFENO			**Medicamento de referência**	PROFENID
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS CETOPROFENO			**ATC**	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 24 CANCELADA OU CADUCA	1049700040016	CAPSULA GELATINOSA DURA	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG PO LIOF IV CT 2 FA VD INC + 2 AMP DIL X 5 ML CANCELADA OU CADUCA	1049700040024	PO LIOFILO INJETAVEL + SOLUÇAO DILUENTE	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG SUP RET CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1049700040038	SUPOSITORIO RETAL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER ALUMINIO PVC TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	200 MG COM RETARD CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1049700040046	COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇAO LENTA	13/03/1997	24 meses
Princípio Ativo	CETOPROFENO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER ALUMINIO PVC TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049700040051	SOLUÇAO INJETAVEL	13/03/1997	24 meses
Princípio Ativo	CETOPROFENO				

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	50 MG/ML SOL INJ IM CT 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049700040062	SOLUÇAO INJETAVEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	50 MG/ML SOL INJ IM CT 6 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1049700040070	SOLUÇAO INJETAVEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 24 ATIVA	1049700040089	CAPSULA GELATINOSA DURA	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER ALUMINIO PVC TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	100 MG PO LIOF IV CT 50 FA VD TRANS ATIVA	1049700040097	PO LIOFILO INJETAVEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 6 ATIVA	1049700040100	CAPSULA GELATINOSA DURA	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER ALUMINIO PVC TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	25 MG/G GEL CT BG AL X 30 G ATIVA	1049700040119	GEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	25 MG/G GEL CT 25 BG AL X 30 G ATIVA	1049700040127	GEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	25 MG/G GEL CT 50 BG AL X 30 G ATIVA	1049700040135	GEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	25 MG/G GEL CT BG PLAS LAM X 30 G ATIVA	1049700040143	GEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA PLASTICO LAMINADO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	25 MG/G GEL CT 25 BG PLAS LAM X 30 G ATIVA	1049700040151	GEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA PLASTICO LAMINADO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	25 MG/G GEL CT 50 BG PLAS LAM X 30 G ATIVA	1049700040161	GEL	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA PLASTICO LAMINADO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 24 ATIVA	1049700040178	CAPSULA GELATINOSA DURA	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (PVC/PVDC) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 6 ATIVA	1049700040186	CAPSULA GELATINOSA DURA	13/03/1997	24 meses

Princípio Ativo	CETOPROFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (PVC/PVDC) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0007-03 **Endereço:** SANTA MARIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

ARTRINID®

(cetoprofeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg

ARTRINID®

cetoprofeno

Pó liofilizado para solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Pó liofilizado para solução injetável 100 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO ENDOVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém:
cetoprofeno ..... 100 mg
Excipientes: arginina, glicina, ácido cítrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
ARTRINID é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico. Este medicamento é destinado ao tratamento de inflamações e dores decorrentes de processos reumáticos e traumatismos, e de dores em geral.
Desta forma, ARTRINID pode ser utilizado no tratamento da dor no pré e pós-operatório e outras patologias dolorosas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Nos últimos anos, considerável atenção tem sido dada ao tratamento de dor pós-operatória, tendo em conta o efeito favorável da analgesia adequada sobre evolução do paciente. Recomenda-se analgesia multimodal [por exemplo, os opioides e drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) ou anestésicos locais] para o alívio efetivo da dor pós-operatória. Existem poucos dados sobre a utilização de AINEs em tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal.
Oberhofer D *et al* (2005) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que avaliou a eficácia analgésica e segurança do cetoprofeno após a cirurgia abdominal de grande porte.
Após 01 e 09 horas de pós-operatório os pacientes receberam 100 mg de cetoprofeno EV (n = 21) ou placebo (n = 22), em adição a um protocolo de tratamento da dor consistindo em infusão contínua de 200 mg de tramadol e 5 g de metamizol ao longo de 24 horas, com adicional de 25 mg EV de tramadol, em caso de analgesia inadequada.
A dor foi avaliada por uma escala numérica em repouso e em respiração profunda 3, 6, 12 e 24 horas de pós-operatório, sendo registrada a dose total de tramadol usado nas primeiras 24 horas.
Os pacientes no grupo cetoprofeno tiveram escores significativamente menores, tanto para dor em repouso quanto em respiração profunda, em 3 ($p < 0,01$), 6 e 12 horas ($p < 0,05$) de pós-operatório. A utilização de 24 horas de tramadol foi muito menor no grupo cetoprofeno ($p < 0,01$), com menos náuseas e vômitos. Não houve complicações hemorrágicas ou outros eventos adversos relacionados à terapia com cetoprofeno. O estudo mostrou o valor do uso a curto prazo do cetoprofeno para melhorar a qualidade de analgesia, após cirurgia abdominal maior, sem efeitos adversos significativos.
Subramaniam R. *et al* (2003) realizaram um estudo que compara a eficácia do cetoprofeno e petidina para analgesia perioperatória e náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças submetidas à cirurgia vitreoretiniana e cirurgia de descolamento de retina.
Crianças de 7 a 16 anos com *status* ASA I, submetidas à cirurgia vitreoretiniana foram alocadas aleatoriamente para receber ou 2 mg/kg de cetoprofeno ou 1mg/kg de petidina, via EV para analgesia perioperatória.
Em todos os pacientes a anestesia geral foi induzida com tiopental e a intubação traqueal foi facilitada com brometo de vecurônio e mantida com oxigênio a 33% em óxido nitroso e isoflurano.
A monitoração intra e pós-operatória foi feita por um observador cego para a técnica. A analgesia intraoperatória de resgate foi utilizada se a frequência cardíaca e/ou pressão arterial aumentassem em 25% dos valores do período pré-incisional.
Dor pós-operatória e episódios de náuseas e vômitos foram avaliados à recuperação (0 hora), e 2, 6 e 24 horas. Analgesia de resgate padrão e agentes antieméticos foram administrados, se necessário. Neste estudo que recrutou 86 crianças, 44 delas receberam cetoprofeno enquanto 42 receberam petidina.
A analgesia intraoperatória foi comparável em ambos os grupos e não foi encontrada diferença significativa na exigência de analgesia de resgate intraoperatório.
No pós-operatório 6 das 44 crianças (13,6%) do grupo cetoprofeno apresentavam dor na recuperação, em comparação com 17/42 (40,4%) no grupo petidina.
Dor na hora 2, 6 e 24, e o uso de analgésicos no pós-operatório não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Náusea pós-operatória, vômitos e uso de antieméticos foram significativamente menores no grupo cetoprofeno em todos os intervalos de tempo. A conclusão é de que o cetoprofeno é uma alternativa satisfatória como analgésico em relação à petidina para cirurgia vitreoretiniana e resulta em uma menor incidência de náuseas e vômitos.
Clinicamente, o cetoprofeno parece reduzir a necessidade de morfina em 33 a 40% com seu suposto mecanismo central de analgesia. Tuncer S *et al* (2003) avaliaram a eficácia e a segurança do cetoprofeno endovenoso (EV) como adjuvante na analgesia controlada pelo paciente com tramadol após cirurgia maior de câncer ginecológico.
Cinquenta pacientes foram incluídos no estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, sendo alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo I – controle (25 pacientes), com pacientes que receberam solução salina, grupo II – cetoprofeno (25 pacientes).

Os pacientes receberam uma dose endovenosa de soro fisiológico ou cetoprofeno 100 mg no final da cirurgia. Então, para a analgesia controlada pelo paciente, foi dado um *bolus* de 20 mg de tramadol e tempo de 10 min de bloqueio. O alívio da dor foi regularmente avaliado utilizando uma escala visual analógica.

O consumo de tramadol, efeitos colaterais, e a satisfação do paciente foram anotados durante as 24 horas após a cirurgia. Não foi observada diferença significativa na pontuação da dor, efeitos colaterais e satisfação do paciente entre os grupos ($p > 0,05$). O consumo acumulado de tramadol (analgesia controlada pelo paciente) foi menor nos pacientes tratados com cetoprofeno que no grupo que recebeu placebo ($p < 0,05$). Estes resultados demonstram que uma única dose de 100 mg de cetoprofeno reduziu o consumo de tramadol para o tratamento da dor pós-operatória na cirurgia de câncer ginecológico de grande porte.

Priya V. *et al* (2002) realizaram estudo randomizado, controlado, estudo duplo-cego pretende determinar se cetoprofeno por via endovenosa é eficaz como analgesia preemptiva para cirurgia de mama. Foram submetidos à cirurgia de mama sob anestesia geral 50 pacientes para receber cetoprofeno 100 mg por via endovenosa 30 minutos antes (Grupo I), ou imediatamente após a incisão cirúrgica (Grupo II).

No pós-operatório, os escores de dor (Escala Visual Analógica-VAS) e o tempo de recuperação analgésica foram registrados por um observador independente e cego para o desenho do estudo. O estudo foi encerrado quando houve necessidade de analgesia de resgate ($VAS \geq 4$ ou procura por analgésico).

As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste não pareado "t", variáveis discretas com o teste do quiquadrado, e curvas de sobrevida pelo teste *log-rank*.

Os escores de dor foram significativamente menores no Grupo I, até 10 horas após a cirurgia. O número de pacientes que necessitam de analgesia em 4, 6, 8 e 10 horas foi significativamente menor no grupo I [0% *vs* 47% ($P < 0,0001$), 0% *vs* 44% ($P < 0,003$), 0% *vs* 80% ($P < 0,0001$), 0% x 100% ($P < 0,0001$)] respectivamente. O tempo médio para analgesia de resgate foi de 15,47 ± 2,87 horas no grupo I *versus* 4,22 ± 2,55 horas no grupo II ($P < 0,0001$), concluindo então que a analgesia preemptiva com cetoprofeno por via endovenosa (100 mg) produz melhor alívio da dor no pós-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de mama.

No estudo realizado por Basto ER *et al* (2001) comparou-se a combinação cetoprofeno-propacetamol em relação ao propacetamol isolado em cirurgia de tireoide e paratireoide, em termos de eficácia da analgesia pós-operatória, sangramento, e a incidência de náuseas e vômitos para determinar se o uso de cetoprofeno resulta em qualquer benefício neste tipo de cirurgia.

Os 214 pacientes foram distribuídos em dois grupos ($n = 107$ em cada grupo), um recebendo cetoprofeno e o outro não. Em todos os pacientes foi utilizada a mesma técnica anestésica, e os pacientes eram comparáveis em termos de idade, peso, sexo, duração da cirurgia, tipo de endocrinopatia, o envolvimento do cirurgião e dose intraoperatória do sufentanil ($P > 0,2$).

A analgesia pós-operatória consistia de 2 g de paracetamol a cada 6 h e *bolus* de morfina (se o escore de dor for maior que 40; 3 mg EV a cada 10 min na sala de recuperação, e então 5 mg SC a cada 4 horas na enfermaria).

O grupo cetoprofeno recebeu 100 mg de cetoprofeno EV durante a cirurgia e 8 horas depois. Na sala de recuperação, os pacientes receberam oxigênio se a saturação estivesse < 95% na admissão (respirando ar ambiente, portanto), e na 1ª e 2ª hora.

Os escores de dor, consumo de opioides, o volume de fluido do dreno cervical, e a concentração/massa de hemoglobina neste fluido coletado ao longo de 24 h foram registrados.

O grupo cetoprofeno apresentou menor escala numérica ($P < 0,05$), recebeu menos de morfina nas primeiras 24 h após a cirurgia (7,4 ± 5 *vs* 11,7 ± 6 mg, $P < 0,05$), teve menos episódio de náuseas e vômito (21 *vs* 38, $P < 0,05$), e era menos propenso a necessitar de oxigênio após 1 h na sala de recuperação (33 *vs* 59 pacientes, $P < 0,05$).

Os dois grupos tiveram o mesmo volume de 24 h de drenagem do líquido cervical (72,5 ± 43 *vs* 70 ± 42 mL, $P > 0,2$), com mesma concentração (5,9 ± 3,4 *vs* 6,4 ± 2,8 g por 100 mL, $P> 0,1$) e massa de hemoglobina (3,9 ± 2,8 *vs* 4,2 ± 2,5 g, $P > 0,2$).

O grupo controle apresentou dois hematomas cervicais que necessitaram reintervenção, e nenhuma ocorrência no grupo cetoprofeno. O cetoprofeno reduz o escore de dor após a cirurgia de tireoide e paratireoide, bem como a necessidade de morfina e seus efeitos adversos, sem aumentar o risco de hemorragia cervical.

O efeito aditivo de AINEs administrado com propacetamol após a cirurgia ortopédica maior não foi estudado. Este estudo prospectivo, realizado por Aubrun F *et al* (2000), controlado por placebo pretende avaliar o efeito analgésico do cetoprofeno em 50 pacientes submetidos à cirurgia de fusão espinhal, recebendo 100 mg de cetoprofeno a cada 8 h ou placebo, no pós-operatório.

Todos os pacientes receberam propacetamol e morfina [titulação EV seguida por analgesia controlada pelo paciente (PCA) durante 24 h]. A dor foi avaliada através de uma escala visual analógica (VAS).

Durante a titulação de morfina, o cetoprofeno não reduziu significativamente a dose de morfina (8 ± 6 *vs* 11 ± 4 mg), porém diminuiu significativamente o escore VAS ($P < 0,001$). Durante o PCA, o cetoprofeno reduziu significativamente o consumo de morfina (25 ± 17 *vs* 38 ± 20 mg, $P = 0,04$) e VAS ($P = 0,002$).

O consumo total de morfina pós-operatória foi significativamente reduzido (33%) com cetoprofeno. O cetoprofeno reduziu a necessidade de morfina e a analgesia pós-operatória melhorou em pacientes submetidos à cirurgia da coluna vertebral e que receberam propacetamol.

Hommeril JL *et al* (1994), em um estudo duplo-cego, randomizado, compararam-se os efeitos de cetoprofeno EV 200 mg, seguido de 12,5 mg/hora durante 13 h, com os efeitos da morfina extradural 4 mg em 32 pacientes após a artroplastia de quadril e joelho. Uma escala visual analógica foi utilizada para pontuação dor antes da administração de analgésicos (primeira acusação de dor após a operação), 1h após e a cada 2 h posteriormente.

Redução da dor após 1 h do início da analgesia foi em média de 44% no grupo de morfina extradural e 54% no grupo cetoprofeno. Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor, redução da dor e necessidade de analgesia adicional (paracetamol EV). A naloxona 5 microgramas/kg/h foi necessária para hipercapnia superior a 6,0 kPa em três pacientes no grupo de morfina extradural (*versus* nenhum paciente no grupo cetoprofeno).

Não houve diferenças entre os grupos em efeitos colaterais, exceto para a retenção urinária, que foi mais frequente no grupo recebendo morfina extradural ($P < 0,05$). Como havia poucas diferenças entre cetoprofeno EV e morfina extradural, concluiu-se que o cetoprofeno pode ser uma alternativa eficiente à morfina extradural após a artroplastia de quadril e joelho.

Referências bibliográficas

1. Oberhofer D, Skok J, Nesek-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. World J Surg. 2005 Apr;29(4):446-9.
2. Subramaniam R, Ghai B, Khetarpal M, Subramanyam MS. A comparison of intravenous ketoprofen versus pethidine on peri- operative analgesia and post-operative nausea and vomiting in paediatric vitreoretinal surgery. J Postgrad Med. 2003 AprJun;49(2):123-6.
3. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur J Gynaecol Oncol. 2003; 24(2):181-4.
4. Priya V, Divatia JV, Sareen R, Upadhye S. Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. J Postgrad Med. 2002 Apr-Jun;48(2):109-12.

5. Basto ER, Waintrop C, Mourey FD, Landru JP, Eurin BG, Jacob LP. Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery. Anesth Analg. 2001 Apr;92(4):1052-7.
6. Aubrun F, Langeron O, Heitz D, Coriat P, Riou B. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Sep;44(8):934-9.
7. Hommeril JL, Bernard JM, Gouin F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. Br J Anaesth. 1994 Apr;72(4):383-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do ARTRINID é um anti-inflamatório não esteroidal, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.

ARTRINID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. O início da ação é verificado 5 minutos após a administração de ARTRINID.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração plasmática média é medida 5 minutos após injeção EV de 100 mg. Depois de 4 minutos do término da injeção, a sua concentração plasmática é de 26,4 ± 5,4 μg/mL.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica.

A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 75% são excretados como metabólito glicuronídeo.

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 plasmáticas 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

ARTRINID 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.
- Paciente com hemorragia gastrintestinal, cerebrovascular ou qualquer outra hemorragia.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiências cardíacas, hepáticas e/ou renais severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e pacientes com úlcera péptica/hemorrágica ou histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

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.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

ARTRINID 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 ARTRINID 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.

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.

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.

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 ARTRINID em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando ARTRINID 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 hiperpotassemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hiperpotassemia (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.
- lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, 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 hiperpotassemia [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 hiperpotassemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (ver item "5. Advertências e Precauções").
- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento (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 (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos anti-inflamatórios não esteroidais.
- 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.

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 luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Depois de aberto e diluído, ARTRINID deve ser utilizado imediatamente. A solução deve estar límpida. Se a solução estiver turva, o medicamento não deve ser administrado. Se houver solução remanescente após o uso, descartar.

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: pó branco, com aspecto de liofilizado.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida, incolor, 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
ARTRINID deve ser administrado somente por via endovenosa.
ARTRINID: 100 mg a 300 mg ao dia.
A duração do tratamento em casos de crises de cólica renal deve ser de no máximo 48 horas.
Dose máxima diária recomendada: 300 mg.
Dissolver o conteúdo do frasco contendo 100 mg em 100 a 150 mL de solução isotônica de glicose ou de cloreto de sódio, imediatamente antes do uso. O produto deve ser administrado por infusão endovenosa lenta, aproximadamente por 20 minutos. Administrar o ARTRINID separadamente de outros medicamentos.

Populações especiais
Crianças
A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno 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 "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas" e item "5. Advertências e Precauções").
Pacientes com insuficiência hepática
Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (ver "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas" e item "5. Advertências e Precauções).

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

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, insuficiência da medula óssea.

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.

Distúrbios renais e urinários
- Desconhecida: insuficiência renal aguda, anormalidade nos testes da função renal, nefrite túbulo-intersticial e síndrome nefrótica.

Distúrbios gerais e condições no local da administração
- Incomum: edema.
- Desconhecida: reações no local da injeção incluindo Embolia Cútis Medicamentosa (Síndrome de Nicolau).

Distúrbios do metabolismo e nutrição
- Desconhecida: hiponatremia, hiperpotassemia (ver itens "5. Advertências e Precauções" e "6. Interações Medicamentosas").

Investigações
- Rara: ganho de peso.

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 suspeito de superdose, recomenda-se iniciar um tratamento sintomático adequado 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 – 1.0497.0004

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
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
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

OU

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000

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
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda.
Taboão da Serra – SP

OU

Embalado por:
Laboratil Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/09/2020.

ARTRINID®

(cetoprofeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Cápsula dura

50 mg

ARTRINID®

cetoprofeno

Cápsula dura

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Cápsula 50 mg: embalagem contendo 24 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula contém:
cetoprofeno ..... 50 mg
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O cetoprofeno possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e é indicado para o tratamento de:
- processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorreia. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento.
Estudo realizado por Spongsveen *et al* (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.
Karvonen *et al* (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós-operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º dia de pós-operatório.

Referências bibliográficas

1. Addy SK, Clinical experience with ketoprofen ("Orudis") in primary dismenorrhoea. Obstetrics & Gynaecology. 1985:813-816.
2. Spongsveen, *et al.* an interim report on an open multicentre long-term study of ketoprofen (Orudis) in rheumaticdiseases. Rheumatol Rehabil. 1978; Suppl: 71-7
3. Karvonen S, *et al.* Efficacy of Oral Paracetamol and ketoprofen for Pain Management after Major Orthopedic Surgery Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008, 30(9): 703-706.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
O cetoprofeno, princípio ativo do ARTRINID, é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINEs.
ARTRINID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção
O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 60 a 90 minutos após administração oral. Quando o cetoprofeno é administrado com alimentos, a taxa de absorção diminui, resultando em atraso e redução do pico da concentração ($C_{máx}$); entretanto, a biodisponibilidade total não é alterada.
Distribuição
O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.
Metabolismo
A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a via principal no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

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

ARTRINID 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 severa cardíaca, hepática e/ou renal severas;
- mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, 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.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINEs possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido aos 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.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

ARTRINID 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 ARTRNID 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.

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.

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.

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 ARTRINID 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 hiperpotassemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hiperpotassemia (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.

- 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 hiperpotassemia [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 hiperpotassemia 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.
ARTRINID 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 "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas" e item "5. Advertências e Precauções").
Pacientes com insuficiência hepática
Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (ver "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas e item "5. Advertências e Precauções").

Não há estudos dos efeitos de cetaprofeno 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.

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, hiperpotassemia (ver itens "5. Advertências e precauções" e "6. Interações medicamentosas").

Investigações
- Rara: ganho de peso.

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 – 1.0497.0004

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
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: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, Lote 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: 06900-000
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

OU

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho I, Conjunto 11, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK – Brasília – DF
CEP: 72549-555 – CNPJ: 60.665.981/0001-03
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/09/2020.

ARTRINID®

(cetoprofeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

50 mg/mL

ARTRINID®

cetoprofeno

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 50 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
cetoprofeno ..... 50 mg
Veículo: álcool benzílico, arginina, ácido cítrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O cetoprofeno é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico e está destinado ao tratamento de:
- processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e segurança do cetoprofeno e paracetamol foram comparados para o tratamento da migrânia (enxaqueca) aguda em um estudo randomizado e duplo-cego com 64 pacientes.
Trinta e quatro pacientes receberam cetoprofeno 100 mg por via IM, e 30 pacientes receberam 500 mg de paracetamol por via IM. O alívio parcial ou completo da dor e outros sintomas foi alcançado 15 a 20 minutos após a administração do grupo cetoprofeno e no prazo de 35 minutos no grupo paracetamol. Completo alívio da dor foi alcançado dentro de 30 a 40 minutos após o cetoprofeno em 28 pacientes (82,5%) em comparação com 5 pacientes (17,5%) no grupo de paracetamol.
Em seis dos pacientes tratados com cetoprofeno houve necessidade de uma segunda dose para alívio completo da dor durante as 4 horas de tempo de seguimento. Os efeitos colaterais foram raros e mínimos. Estes achados sugerem que o cetoprofeno produziu um benefício estatisticamente significativo no tratamento da migrânia aguda.
O cetoprofeno (KP) foi administrado por via IM a 15 pacientes com artrite crônica no dia seguinte à cirurgia eletiva de articulações (13), ou durante crises de dor extrema (2), resultando em alívio satisfatório da dor, e parecia capaz de substituir os opiáceos. Um novo método de ensaio para Kp plasmático, baseado em cromatografia de gás/massa de alta resolução é descrito fragmentografia é descrito, permitindo a determinação do Kp, mesmo na presença de probenecida. O cetoprofeno foi rapidamente absorvido e os níveis plasmáticos de pico de 10,2 a 18,6 micromol/L foram atingidos em 30 minutos. A probenecida não interferiu com a eliminação de Kp. Neste estudo duplo-cego 40 pacientes com osteoartrite foram tratados para alívio da dor com cetoprofeno ou com indometacina, ambas por via IM na dosagem de 100 mg/dia por 12 dias. Com ambas as medicações houve melhora significativa da dor, capacidade funcional e a distância que os pacientes estavam aptos a caminhar, enquanto apenas o cetoprofeno reduziu o aumento de tamanho do joelho em pacientes com gonartrite.
Os dois medicamentos apresentaram aproximadamente o mesmo período de latência e a mesma duração de atividade.
O cetoprofeno foi perfeitamente tolerado, ao passo que um paciente tratado com indometacina teve o tratamento interrompido devido à hipotensão vascular e *rash* cutâneo. Um aumento significativo da ureia nitrogenada plasmática foi observado somente no grupo de pacientes tratados com indometacina.

Referências bibliográficas

1. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen *versus* paracetamol in the treatment of acute migraine. Headache. 1997 Jan;37(1):12-4.
2. Wollheim FA, Stenberg P, Nilsson B, Mellbin G. Clinical and methodological studies on intramuscular ketoprofen in postoperative rheumatic pain. Eur J Clin Pharmacol. 1981;20(6):423-5
3. Franchi R, Liverta C, Pollini C, Pontiroli AE. Parenteral administration of ketoprofen in osteoarthritis: a double-blind trial versus the N-methyl-d-glucamine salt of indomethacin. Scand J Rheumatol Suppl. 1979;(26):1-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
O cetoprofeno, princípio ativo do ARTRINID, é um anti-inflamatório não esteroidal, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.
ARTRINID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central.
Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção

As medidas sucessivas dos níveis plasmáticos após a administração de uma dose terapêutica mostram que o cetoprofeno é rapidamente absorvido. A concentração plasmática máxima é obtida 20 a 30 minutos após administração de injeção intramuscular.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 75% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

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 plasmáticas 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

ARTRINID 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 histórico;
- pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrintestinal, relacionada ao uso de AINEs;
- paciente com hemorragia gastrintestinal, cerebrovascular ou qualquer outra hemorragia;
- hemostasia ou terapia anticoagulante em curso (contraindicação relacionada com a via intramuscular);
- pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal;
- mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e pacientes com úlcera péptica/hemorrágica ou histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): 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

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 prévios 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 não AAS 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.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:
PROFENID IM 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 PROFENID IM 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.

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.
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.

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 ARTRINID em crianças não foram estabelecidas.
Outros grupos de risco
Deve-se ter cautela quando ARTRINID 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 hiperpotassemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hiperpotassemia (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.
- lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, 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 hiperpotassemia [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 hiperpotassemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (ver item "5. Advertências e precauções").
- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento (ver item "5. Advertências e precauções").
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária devido a 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.

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 luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, descartar.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
ARTRINID deve ser administrado somente por via intramuscular.
ARTRINID deve ser aplicado lentamente e profundamente no quadrante superior externo da nádega e não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa. É importante aspirar antes de injetar para assegurar que a ponta da agulha não esteja em um vaso sanguíneo.
Não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.
Administração de 1 ampola por via intramuscular, duas ou três vezes ao dia, a critério médico. Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Populações especiais
Crianças
A segurança e eficácia do uso de ARTRINID em crianças 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 "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas" e item "5. Advertências e Precauções").

Pacientes com insuficiência hepática

Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (ver "Propriedades farmacocinéticas" no item "3. Características farmacológicas" e item "5. Advertências e Precauções").

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

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, insuficiência da medula óssea.

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: tinidos.

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.

Distúrbios renais e urinários
- Desconhecida: insuficiência renal aguda, anormalidade nos testes da função renal, nefrite túbulo-intersticial e síndrome nefrótica.

Distúrbios gerais e condições no local da administração
- Incomum: edema.

- Desconhecida: reações no local da injeção incluindo Embolia Cútis Medicamentosa (Síndrome de Nicolau).

Distúrbios do metabolismo e nutrição
- Desconhecida: hiponatremia, hiperpotassemia (ver itens "5. Advertências e precauções" e "6. Interações medicamentosas").

Investigações
- Rara: ganho de peso.

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 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 – 1.0497.0004

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
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
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: 06900-000
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
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/09/2020

ARTRINID®

(cetoprofeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Gel dermatológico

25 mg/g

ARTRINID®

cetoprofeno

Gel dermatológico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Gel dermatológico 25 mg/g: embalagem contendo 1, 25 ou 50 bisnagas com 30 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada grama contém:
cetoprofeno ..... 25 mg
Excipientes: carbômer 980, álcool etílico, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, essência de lavanda, trolamina, ácido clorídrico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
ARTRINID gel é um medicamento indicado para o tratamento da dor muscular e/ou articular como lombalgia, torcicolo, contusões, entorses, tendinites, distensões/ distensões musculares, lesões leves oriundas da prática esportiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de cetoprofeno foi comprovada em um estudo controlado duplo cego, por 7 dias, com 36 pacientes com tendinite e/ou bursite onde o cetoprofeno foi capaz de reduzir os sintomas inflamatórios das regiões afetadas (1). A eficácia também foi comprovada em um estudo paralelo, duplo cego, placebo controlado, por 7 dias, em 56 pacientes com lesão aguda de partes moles. Nesse estudo, o cetoprofeno gel 2,5% demonstrou ser superior ao placebo no tratamento dos pacientes (2). Em um estudo aberto, comparativo, multicêntrico, com 1575 pacientes, o cetoprofeno gel 2,5% demonstrou ser superior ao gel anti-inflamatório de piroxican e ao gel anti-inflamatório de diclofenaco avaliados no tratamento da lesão de partes moles (3). A eficácia de cetoprofeno gel 2,5% foi demonstrada em um estudo comparativo, paralelo, randomizado entre 85 pacientes com osteoartrite de joelho. Esse grupo que recebeu cetoprofeno gel 2,5% demonstrou melhora importante nos resultados avaliados (4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
1. Matucci-Cerinic M, Casini A. Ketoprofen vs etofenamate in a controlled double-blind study: evidence of topical effectiveness in soft tissue rheumatic pain. Int J Clin Pharmacol Res. 1988;8(3):157-60;
2. Airaksinen O, Venãlãinen J, Pietilãinen T. Ketoprofen 2.5% gel versus placebo gel in the treatment of acute soft tissue injuries. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1993 Nov;31(11):561-3;
3. Patel RK, Leswell PF. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute softtissue injury in general practice. General Practice Study Group. Clin Ther. 1996 May-Jun;18(3):497-507;
4. Waikakul S, Penkitti P, Soparat K, et al. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. J Med Assoc Thai. 1997 Sep;80(9):593-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Mecanismo de ação:
O cetoprofeno, princípio ativo do ARTRINID, é um derivado do ácido fenil-propiônico de natureza não esteroidal com propriedades analgésica e anti-inflamatória.
O exato mecanismo de ação do efeito anti-inflamatório não é conhecido. O cetoprofeno inibe a síntese das prostaglandinas e a agregação plaquetária.

Propriedades farmacocinéticas
Os níveis plasmáticos e teciduais de cetoprofeno foram quantificados em 24 pacientes submetidos à cirurgia de joelho. Após administrações transdérmicas repetidas de cetoprofeno gel, os níveis plasmáticos foram aproximadamente 60 vezes menores (9 - 39 ng/g) em relação àqueles obtidos após administração oral de dose única de cetoprofeno (490 - 3.300 ng/g). Os níveis teciduais na área efetiva estavam dentro do mesmo intervalo de concentração, tanto para o gel como para o tratamento oral, embora o gel tenha apresentado uma variabilidade interindividual consideravelmente maior.
A biodisponibilidade do cetoprofeno após administração tópica foi estimada ser aproximadamente 5% do nível obtido após a administração de uma dose por via oral, com base em dados de excreção urinária.
A ligação do cetoprofeno às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%. O cetoprofeno é excretado pelos rins principalmente como conjugado glicuronídeo.
Devido à sua formulação, ARTRINID gel é transparente, não oleoso, que se espalha com facilidade na pele, permitindo uma rápida absorção do cetoprofeno.

4. CONTRAINDICAÇÕES
ARTRINID gel não deve ser usado em pacientes com:
- reações de hipersensibilidade conhecida, tais como sintomas de asma, rinite alérgica ou urticária ao cetoprofeno, fenofibrato, ácido tiaprofêncio, ácido acetilsalicílico ou outros AINEs;

- histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da formulação;
- histórico de reações de fotossensibilidade;
- histórico de reações cutâneas ao cetoprofeno, ácido tiaprofênico, fenofibrato, bloqueadores UV e perfumes.

ARTRINID gel não deve ser utilizado sobre alterações cutâneas patológicas, como eczema ou acne; ou em pele infeccionada ou feridas expostas.

O paciente não deve usar ARTRINID gel se não puder evitar a exposição solar, mesmo em dias nublados, nem a exposição à luz UV artificial durante o tratamento e por 2 semanas após o seu término (ver item "5. Advertências e precauções").

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): 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
ARTRINID gel não pode ser utilizado em curativos oclusivos.
ARTRINID gel não deve entrar em contato com as membranas mucosas dos olhos.
Proteger a região tratada, mantendo-a coberta por roupas sempre que estiver ao ar livre, mesmo que não haja exposição direta ao sol. Isto deve ser feito durante o período de tratamento e duas semanas após o seu término, a fim de evitar reações de fotossensibilidade.

Síndrome de Stevens-Johnson
Reações cutâneas graves, tais como Síndrome de Stevens-Johnson, têm sido reportadas em associação com o uso de AINEs, incluindo PROFENID Gel. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves. O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupções cutâneas, lesões nas mucosas ou quaisquer outros sinais de hipersensibilidade.

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos de PROFENID Gel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via tópica.

Gravidez e lactação
Gravidez
Na ausência de experiência clínica com a forma farmacêutica gel e tomando-se como referência as formas sistêmicas.
Durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez: uma vez que a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado.
Durante o terceiro trimestre da gestação: todo inibidor da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, pode 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.
Lactação
Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite materno. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais
Idosos
A absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do *clearance* plasmático e renal.
Crianças
A segurança e eficácia de cetoprofeno gel em crianças ainda não foram estabelecidas.
Outros grupos de risco
ARTRINID gel deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimentos cardíaco, hepático ou renal. Foram relatados casos isolados de reações adversas sistêmicas, principalmente renais.

Sensibilidade cruzada
Devido às reações cruzadas, ARTRINID gel não deve ser utilizado por pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade tais como: crises de asma, rinite alérgica ou urticária a outras formulações de cetoprofeno ou a outros AINEs ou ao ácido acetilsalicílico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não se sabe se o uso de cetoprofeno gel pode afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Considerando que as concentrações plasmáticas são baixas após aplicação tópica do cetoprofeno, é improvável que ocorra interação de ARTRINID gel com outros medicamentos.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente mediante desenvolvimento de reações na pele, incluindo reações cutâneas após coaplicação com produtos contendo octocrileno (tais como alguns filtros solares, produtos cosméticos e de higiene).

Interferência em exames de laboratório
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cetoprofeno em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).
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: gel transparente, incolor e com odor de lavanda.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
ARTRINID gel deve ser aplicado sobre o local dolorido ou inflamado, 2 a 3 vezes ao dia, massageando levemente por alguns minutos.
A quantidade de gel deve ser ajustada para que possa cobrir a área afetada.
A dose diária total não deve exceder 15 g por dia (7,5 gramas correspondem a aproximadamente 14 cm de gel).
A duração do tratamento não deve exceder uma semana.
A bisnaga deve ser fechada após o uso.
A lavagem prolongada e cuidadosa das mãos deve ser realizada após cada uso de ARTRINID gel.
Não há estudos dos efeitos de cetoprofeno gel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via tópica.

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).

Distúrbios no sistema imune
- Desconhecida: choque anafilático, angioedema, reações de hipersensibilidade.

Distúrbios gastrintestinais
Embora os níveis plasmáticos após administração de cetoprofeno gel sejam bem mais baixos do que aqueles observados após administração oral, efeitos colaterais gastrintestinais sistêmicos (tais como náusea, dor abdominal, vômito e flatulência) são possíveis em raras circunstâncias, dependendo da quantidade de gel aplicada, e da aplicação de gel em uma ampla área da pele.
- Incomum: náusea.
- Desconhecida: dor abdominal, vômito e flatulência.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos
- Comum a rara: eritema, prurido e eczema.
- Rara: reações de fotossensibilidade, dermatite bolhosa e urticária.
Foram relatadas reações cutâneas localizadas que podem ultrapassar o local de aplicação.
- Desconhecida: sensação de queimação e Síndrome de Stevens-Johnson

Distúrbios renais e urinários
- Muito rara: casos de agravamento de insuficiência renal.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
A ocorrência de superdose por via de administração tópica é improvável. Em caso de ingestão acidental, o gel pode causar reações adversas sistêmicas, dependendo da quantidade ingerida.

Tratamento
Se ocorrerem reações adversas sistêmicas, o tratamento deve ser sintomático e de suporte de acordo com o tratamento para superdose com agentes orais de anti-inflamatórios.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0004

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000

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, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/09/2020.

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**
11/2020	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	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Cápsula dura 50 mg Solução injetável 50 mg/mL Pó liofilizado p/ solução injetável 100 mg Gel dermatológico 25 mg/g
02/04/2019	0297083/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/02/2019	0173922/19-1	11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	25/02/2019	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Capsula dura 50 mg
25/07/2018	0593724/18-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	25/07/2018	0593724/18-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	25/07/2018	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Cápsula 50 mg Pó liofilizado para solução injetável 100 mg
11/10/2017	2104234/17-9	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/01/2016	1203173/16-9	10206 - SIMILAR - Alteração maior de excipiente	18/09/2017	COMPOSIÇÃO	VP VPS	Cápsula 50 mg
03/02/2017	0189207/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/02/2017	0189207/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	01/02/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Capsula 50 mg Solução injetável 50 mg/mL Gel dermatológico 25 mg/g
			07/12/2016	2573742/16-2	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	07/12/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕESDIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg

06/09/2016	2256388/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/09/2016	2256388/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/09/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 6.INTERAÇÕES MENDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg Capsula 50 mg Solução injetável 50 mg/mL
20/05/2016	1785663/16-9	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	20/05/2016	1785663/16-9	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	20/05/2016	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Gel dermatológico 25 mg/g
29/04/2016	1643412/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/04/2013	0336615/13-4	1998 – SIMILAR – Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País	07/03/2016	Versão inicial	VP VPS	Gel dermatológico 25 mg/g
			12/01/2016	1155415/16-1	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	14/03/2016	DIZERES LEGAIS 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 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MENDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL Pó liofilizado para solução injetável 100 mg
			29/04/2016	1643412/16-9	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/04/2016	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE	VP VPS	Capsula 50 mg

							ME CAUSAR4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MENDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		
22/10/2015	0933159/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/10/2015	0933159/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/10/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MENDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg Capsula 50 mg Solução injetável 50 mg/mL
13/04/2015	0320512/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/04/2015	0320512/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/04/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg Capsula 50 mg Solução injetável 50 mg/mL

11/02/2015	0133695/15-9	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	11/02/2015	0133695/15-9	10756 - SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	11/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
11/02/2015	0133606/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/02/2015	0133606/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/02/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg
21/07/2014	0579960/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/07/2014	0579960/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Cápsula 50 mg Solução injetável 50 mg/mL
							Dizeres legais	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg
14/03/2014	0187422/14-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	0187422/14-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	Versão inicial	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: citrato de fentanila

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.119041/2007-02	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	01/10/2007
Nome Comercial	citrato de fentanila	**Registro**	113430151	**Vencimento do registro**	10/2027
Princípio Ativo	CITRATO DE FENTANILA			**Medicamento de referência**	Fentanil
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NARCOTICOS			**ATC**	ANALGESICOS NARCOTICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MCG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1134301510012	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MCG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301510020	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	50 MCG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 10 ML ATIVA	1134301510047	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses
Princípio Ativo	CITRATO DE FENTANILA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA ()				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda **CNPJ:** - 19.570.720/0007-06 **Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA EPIDURAL INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos
Destinação	Hospitalar
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MCG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 10 ML ATIVA	1134301510055	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	50 MCG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1134301510063	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	50 MCG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1134301510071	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MCG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301510081	SOLUÇAO INJETAVEL	01/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IV/IM CT 25 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301510098	Solução Injetável	04/11/2021	12 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IV/IM CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301510101	Solução Injetável	04/11/2021	12 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IV/IM CX 100 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301510111	Solução Injetável	04/11/2021	12 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IV/IM CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML ATIVA	1134301510128	Solução Injetável	04/11/2021	12 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IV/IM CX 100 AMP VD TRANS X 10 ML ATIVA	1134301510136	Solução Injetável	04/11/2021	12 meses

citrato de fentanila

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mcg/mL

citrato de fentanila
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
citrato de fentanila

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:
50 mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar de 2 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar de 2 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 25 ampolas âmbar de 5 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar de 5 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar de 5 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar de 10 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente de 5 mL
50 mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente de 10 mL

USO EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
citrato de fentanila .....78,5 mcg*
*equivalente a 50 mcg de fentanila
Veículo q.s.p .....1 mL
(cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1- INDICAÇÕES
O citrato de fentanila solução injetável é indicado:
- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação).
- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.
- para administração conjunta com neuroléptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional.
- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.
- para administração epidural no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo prospectivo foram coletados dados de 348 crianças submetidas a analgesia epidural com uma média de duração de 43 horas pós-operatórias. Dessas crianças, 87 tinham idade inferior a 2 anos, 80 tinham entre 2 e 6 anos e 181 tinham acima de 6 anos de idade. A fentanila (5 mcg/kg/dia) e bupivacaína (concentração média de 0,185%) foram administradas na ala cirúrgica, sendo o controle da dor considerado excelente em 86% de 11.072 avaliações horárias de dor.[1]
Uma infusão epidural contínua de fentanila foi utilizada para controle da dor pós-operatória em 30 pacientes, os quais tinham recebido anestesia epidural para procedimento cirúrgico. A taxa original máxima de administração de 50 mg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25 mg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes.[2]
Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, 36 pacientes do sexo masculino que seriam submetidos a artroscopia do joelho, foram divididos em 3 grupos de 12 cada: fentanila epidural (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 100 mcg de fentanila, seguido de uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal), fentanila IV (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina seguida por injeção IV de 100 mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina normal juntamente com uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural (8,3 ± 3,7 minutos) do que no grupo da fentanila IV (13,1 ± 4,2 minutos, $p < 0,05$) ou grupo controle (14,2 ± 5,4 minutos, $p < 0,05$).[3]

Referências bibliográficas:
1. Lejus C., et al. Postoperative Epidural Analgesia With Bupivacaine and Fentanyl: Hourly Pain Assessment in 348 Pediatric Cases. Paediatric Anaesthesia, 2001; 11: 327 - 332.
2. Bailey P. W., et al. Continuous Epidural Infusion of Fentanyl for Postoperative Analgesia. Anaesthesia, 1980; 35: 1002 - 1006.
3. Cherng C., et al. Epidural Fentanyl Speeds the Onset of Sensory Block During Epidural Lidocaine Anesthesia. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2001; 26 (6): 523 - 526.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O citrato de fentanila é um analgésico opioide potente. O citrato de fentanila é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor μ-opioide. O citrato de fentanila solução injetável pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. O citrato de fentanila preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses. A dose de 100 mcg (2 mL) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10 mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximos podem não ser observados por alguns minutos. A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (IV) de até 100 mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico

Assim como outros analgésicos opioides, dependendo da dose e da velocidade de administração, citrato de fentanila solução injetável pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de pápulas na pele indicaram que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de citrato de fentanila solução injetável.

Todas as ações de citrato de fentanila são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de citrato de fentanila diminuem rapidamente, com meias-vidas de distribuição sequencial de cerca de 1 minuto e 18 minutos e uma meia-vida de eliminação terminal de 475 minutos. O citrato de fentanila solução injetável possui um V_c (volume de distribuição do compartimento central) de 13 L, e um V_{dss} total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339 L. A ligação de proteína plasmática ao citrato de fentanila é cerca de 84%.

Metabolismo

O citrato de fentanila é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de citrato de fentanila é de 574 mL/min.

Eliminação

Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de citrato de fentanila solução injetável.

Insuficiência renal

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem citrato de fentanila solução injetável, eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Pacientes adultos com queimaduras

Um aumento da depuração de até 44%, junto com um volume de distribuição maior, resulta em menores concentrações plasmáticas da fentanila. Isso pode exigir aumento da dose de citrato de fentanila solução injetável.

Pacientes obesos

Um aumento na depuração de fentanila é observado com o aumento do peso corporal. Em pacientes com um IMC > 30, a depuração de fentanila aumenta aproximadamente em 10% a cada aumento de 10 kg de massa livre de gordura (massa magra).

Informações pré-clinicas

O citrato de fentanila solução injetável apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a proporção LD_{50}/ED_{50} para o nível mais baixo de analgesia é 281,8 em comparação com 69,5 e 4,8 para morfina e petidina, respectivamente.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila *in vitro* mostrou, tal como outros analgésicos opioides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade *in vivo* quando testada em estudos com roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33 mcg/kg/dia em machos ou 100 mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas toleradas para machos e fêmeas.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Alguns testes em ratas mostraram redução de fertilidade assim como mortalidade de embriões. Estes achados foram relacionados à toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no embrião em desenvolvimento.

Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

4- CONTRAINDICAÇÕES

O citrato de fentanila solução injetável é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória

Assim como com outros opioides potentes, depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico, contudo, doses adicionais podem ser necessárias, uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório. Portanto, os pacientes sob efeito de citrato de fentanila devem receber acompanhamento médico adequado, devendo-se contar com equipamento para ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de citrato de fentanila já administrada. Como o efeito depressor respiratório de citrato de fentanila pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.

Risco de uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados

O uso concomitante de citrato de fentanila solução injetável e depressores do SNC, especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados em pacientes com respiração espontânea, pode aumentar o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Se for tomada a decisão de administrar citrato de fentanila solução injetável concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda. Portanto, é altamente recomendável informar os pacientes e seus cuidadores para que estejam cientes desses sintomas (vide "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Dependência de drogas e potencial para abuso

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver com a administração repetida de opioides. Os riscos aumentam em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão grave). Portanto, é possível que uma dose maior de citrato de fentanila seja necessária para produzir o mesmo resultado.

Dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa na dosagem de opioides.

O uso abusivo de fentanila pode ocorrer de forma semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de citrato de fentanila solução injetável pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com citrato de fentanila solução injetável.

Síndrome de abstinência neonatal

Caso mulheres utilizem opioides cronicamente durante a gravidez, há risco de seus bebês recém-nascidos apresentarem a síndrome de abstinência neonatal (vide "**Gravidez (Categoria C)**").

Rigidez muscular

O citrato de fentanila pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epilépticos.

Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente.

O citrato de fentanila solução injetável pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando citrato de fentanila solução injetável é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

O citrato de fentanila solução injetável pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.

Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Condições especiais de administração

O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.

O citrato de fentanila solução injetável deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transiente da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores.

A dose de citrato de fentanila solução injetável deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. O citrato de fentanila solução injetável é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.

Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

O citrato de fentanila solução injetável deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuem a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.

Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de citrato de fentanila solução injetável.

Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo citrato de fentanila utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

Interação com neurolépticos

Se citrato de fentanila solução injetável for administrado com um neuroléptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolépticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes antiparkinsonianos.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se cautela quando citrato de fentanila solução injetável for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de citrato de fentanila solução injetável.

Hiperalgesia induzida por opioide

Hiperalgesia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou uso crônico, na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide. Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de citrato de fentanila solução injetável (pelo menos 24 horas).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C)
Não existem dados adequados para o uso de citrato de fentanila solução injetável em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide "**Informações pré-clinicas**"). O risco potencial em humanos é desconhecido.
O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal.
A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o citrato de fentanila atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se citrato de fentanila solução injetável for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

Lactação
O citrato de fentanila é excretado no leite materno; portanto, a amamentação ou o uso do leite materno não é recomendável por um período de 24 horas após a administração de citrato de fentanila solução injetável. O risco/benefício da amamentação após a administração de citrato de fentanila solução injetável deve ser considerado.

Fertilidade
Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres. Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas (vide "**Informações pré-clinicas**").

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
Assim como para os demais opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados.
Ainda não se estabeleceu a segurança de citrato de fentanila solução injetável em criança abaixo de 2 anos de idade.
Em pacientes obesos, existe um risco de sobredose se a dose for calculada com base no peso corporal. Os pacientes obesos devem receber a dose com base na massa corporal magra estimada e não apenas no peso corporal.
Em pacientes com insuficiência renal, deve ser considerada uma dose reduzida de citrato de fentanila solução injetável e estes pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por fentanila.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Efeito dos outros medicamentos sobre citrato de fentanila solução injetável
Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)
Medicamentos tais como barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais e outros depressores do SNC não-seletivos (por exemplo, o álcool) podem potencializar a depressão respiratória dos opioides. Quando os pacientes receberem esses depressores do SNC, a dose de citrato de fentanila solução injetável necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com citrato de fentanila solução injetável em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pela CYP3A4. Quando citrato de fentanila solução injetável é usado, a utilização concomitante de um inibidor da CYP3A4 pode resultar em uma diminuição da depuração de fentanila. Com a administração de uma dose única de citrato de fentanila solução injetável, pode-se prolongar o período de risco para depressão respiratória, o que pode exigir cuidados especiais do paciente e observação mais prolongada. Com a administração de doses múltiplas de citrato de fentanila solução injetável, o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de citrato de fentanila solução injetável para evitar o acúmulo de fentanila. O ritonavir oral (um inibidor potente da CYP3A4) reduziu em dois terços a depuração de uma dose única de citrato de fentanila por via intravenosa, embora as concentrações plasmáticas máximas de fentanila não fossem afetadas. Contudo, o itraconazol (outro inibidor potente da CYP3A4) 200 mg/dia, administrado por via oral durante 4 dias, não apresentou efeito significativo na farmacocinética de dose única de citrato de fentanila por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e citrato de fentanila pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)
Geralmente é recomendado descontinuar os IMAOs duas semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico. No entanto, vários relatos descrevem o uso sem intercorrências de citrato de fentanila solução injetável durante procedimentos cirúrgicos ou anestésicos em pacientes em uso de IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos
A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), um inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

Efeito do citrato de fentanila solução injetável sobre outros medicamentos
Após a administração do citrato de fentanila solução injetável, a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A administração de um depressor do SNC, tal como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante este período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").
A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de citrato de fentanila e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao citrato de fentanila solução injetável, pode ser necessário reduzir a sua dose.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ampola âmbar
O citrato de fentanila solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30ºC). Proteger da luz.
Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 2, 5 e 10 mL.
Características organolépticas: solução incolor, com odor característico.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem para ampolas âmbar.
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.
Se desejado, citrato de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% para infusões intravenosas. A solução após ser preparada deve ser administrada dentro de 24 horas e conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Ampola transparente
O citrato de fentanila solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30ºC). Proteger da luz.
Aspectos físicos: ampola de vidro transparente contendo 5 e 10 mL.
Características organolépticas: solução incolor com odor característico.
Prazo de validade: 12 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem para ampolas transparente.
Se desejado, citrato de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% para infusões intravenosas. A solução após ser preparada deve ser administrada dentro de 24 horas e conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

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

O citrato de fentanila solução injetável é uma solução aquosa isotônica estéril, sem conservantes, contendo citrato de fentanila equivalente a 50 mcg/mL de fentanila para uso epidural intravenoso e intramuscular.⋯.
Incompatibilidade
A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.
Se desejado citrato de fentanila solução injetável pode ser misturado ao cloreto de sódio ou glicose para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Posologia
50 mcg = 0,05 mg = 1 mL
A dose deve ser individualizada.
Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

1. Pré-medicação

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via intramuscular 30 a 60 minutos antes da cirurgia.

2. Componente de anestesia geral

Dose baixa

2 mcg/kg (0,002 mg/kg) (0,04 mL/kg). O citrato de fentanila em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, citrato de fentanila pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção

Raramente são necessárias doses adicionais de citrato de fentanila nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

Dose moderada

2 a 20 mcg/kg (0,002 a 0,02 mg/kg) (0,04 a 0,4 mL/kg). Quando a cirurgia é de maior duração e a intensidade da dor moderada, tornam-se necessárias doses mais altas. Com esta dose, além de analgesia adequada, se obtém uma abolição parcial do trauma cirúrgico. A depressão respiratória observada com estas doses torna necessária a utilização de respiração assistida ou controlada.

Manutenção

25 a 100 mcg/kg (0,025 a 0,1 mg) (0,5 a 2 mL) podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular quando movimentos ou alterações nos sinais vitais indiquem resposta reflexa ao trauma cirúrgico ou superficialização da analgesia.

Dose elevada

20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.

Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.

O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

Manutenção

As doses de manutenção podem variar de um mínimo de 25 mcg (0,025 mg) (0,5 mL) até metade da dose utilizada inicialmente, dependendo das alterações dos sinais vitais que indiquem trauma cirúrgico e superficialização da analgesia. Porém, a dose de manutenção deverá ser individualizada, principalmente se o tempo estimado para o término da cirurgia é curto.

3. Como anestésico geral

Quando a atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é especialmente importante, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg/kg) (1 a 2 mL/kg) podem ser administradas com oxigênio e um relaxante muscular. Esta técnica tem demonstrado proporcionar anestesia sem o uso de agentes anestésicos adicionais. Tal técnica tem sido utilizada para cirurgia cardíaca a céu aberto e outras cirurgias de longa duração em pacientes nos quais está indicada uma proteção do miocárdio ao excesso de consumo de oxigênio. Esta técnica está indicada também para certas cirurgias neurológicas e ortopédicas difíceis. Com certas doses, tornam-se necessários ventilação pós-operatória, bem como pessoal e equipamentos adequados para seu controle.

4. Anestesia regional

Administração Epidural

1,5 mcg/kg podem ser administrados por esta via. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administradas por via IM ou intravenosa lenta.

5. No pós-operatório (sala de recuperação)

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular. A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário. Quando se opta pela via epidural, deve-se administrar 100 mcg (0,1 mg ou 2 mL). Essa quantidade de 2 mL deve ser diluída em 8 mL de solução salina a 0,9%, resultando em uma concentração final de 10 mcg/mL. Doses adicionais podem ser aplicadas se houver evidências de diminuição do grau de analgesia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Para indução e manutenção em crianças de 2 a 12 anos de idade, recomenda-se uma dose reduzida de 20 a 30 mcg (0,02 a 0,03 mg) (0,4 a 0,6 mL) cada 10 a 12 kg de peso corporal.

Pacientes idosos e debilitados

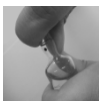
Assim como com o uso de outros opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

Pacientes obesos
Em pacientes obesos, há um risco de superdose se a dose for calculada com base no peso corporal. A dose em pacientes obesos deve ser calculada com base na massa magra estimada ao invés de somente no peso corporal.

Insuficiência renal
Deve-se considerar uma redução na dose de citrato de fentanila em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila (vide "**Propriedades farmacocinéticas**").

Modo de usar
Use luvas ao abrir a ampola.

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.

Exposição acidental da pele deve ser tratada pela lavagem da área afetada com água. Evite o uso de sabonete, álcool e outros materiais de limpeza que possam causar abrasões químicas ou físicas à pele.

9- REAÇÕES ADVERSAS
Ao longo desta seção, as reações adversas serão apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de citrato de fentanila com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com citrato de fentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos
A segurança do citrato de fentanila solução injetável foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o citrato de fentanila utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do citrato de fentanila solução injetável e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em ≥1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila solução injetável nesses estudos são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila solução injetável em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila solução injetável

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Citrato de fentanila solução injetável** **(n=376)** **%**
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
Distúrbios Oculares	
Distúrbios visuais	1,9
Distúrbios Cardíacos	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
Distúrbios Vasculares	
Hipotensão	8,8
Hipertensão	8,8
Dor na veia	2,9
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	

Apneia	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
Distúrbios Gastrintestinais	
Náusea	26,1
Vômitos	18,6
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Dermatite alérgica	1,3
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos)	10,4
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento	
Confusão pós-operatória	1,9
Complicação neurológica anestésica	1,1

Outras reações adversas ocorridas em <1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila solução injetável nos 20 estudos clínicos são apresentadas a seguir na **Tabela 2**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila solução injetável em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila solução injetável

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Transtornos Psiquiátricos
Humor eufórico
Distúrbios do Sistema Nervoso
Cefaleia
Distúrbios Vasculares
Flutuação da pressão arterial
Flebite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Soluços
Hiperventilação
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração
Calafrios
Hipotermia
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento
Agitação pós-operatória
Complicação do procedimento
Complicação das vias aéreas da anestesia

Dados pós-comercialização

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o citrato de fentanila solução injetável estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).

Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclonia.

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com citrato de fentanila solução injetável, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

10- SUPERDOSE

Sinais e sintomas

As manifestações de superdose de citrato de fentanila são uma extensão de sua ação farmacológica. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

Tratamento

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado. Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.

Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário por meio de cânula intratraqueal.

Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida.

O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas.

Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.

Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0151

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

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.

Rev.09

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	02/10/2008	905950/08-4	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Anuído	Adequação à RDC 140/2003	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL - Caixa contendo 100 ampolas x 10mL
10/03/2016	1347710/16-2	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
07/05/2018	0361961/18-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
01/11/2019	2667448/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão; - Composição.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
22/01/2021	0288954/21-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Apresentações; - Reações adversas.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 100 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL

29/10/2021	4284122/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2021	4228977/21-9	12086 - GENÉRICO - mudança de medicamentos para intubação orotraqueal COVID-19	NA - Implementação imediata	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Apresentações; - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VPS	50mcg/ml - Cartucho contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 5 mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL
05/11/2021	4373099/21-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-Unificação das bulas	VPS	50mcg/ml - Cartucho contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 5 mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL
31/01/2022	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VPS	50mcg/ml - Cartucho contendo 25 ampolas âmbar x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 5 mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar

									x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 100 ampolas âmbar x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas âmbar x 10mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 5 mL - Caixa contendo 50 ampolas transparente x 10 mL

CLORIDRATO DE AMIODARONA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
200mg

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

cloridrato de amiodarona

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos de 200mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de amiodarona..... 200mg

Excipientes: amido, lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio e álcool etílico.

1. INDICAÇÕES

O **cloridrato de amiodarona** é indicado para os seguintes casos:

- distúrbios graves do ritmo cardíaco, inclusive aqueles resistentes a outras terapêuticas;
- taquicardia ventricular sintomática;
- taquicardia supraventricular sintomática;
- alterações do ritmo associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Devido às propriedades farmacológicas da amiodarona, o medicamento está particularmente indicado quando esses distúrbios do ritmo forem capazes de agravar uma patologia clínica subjacente (insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A amiodarona tem sido utilizada para suprimir um grande número de arritmias supraventricular e ventricular no útero, em adultos e crianças incluindo AV nodal, taquicardia juncional, flutter e fibrilação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular associada com doença arterial coronária e cardiomiopatia hipertrófica.

Em geral a eficácia da amiodarona é igual ou superior aos outros agentes antiarrítmicos e pode ter alcance em 60% a 80% da maioria das taquiarritmias supraventriculares (incluindo aquelas associadas com a síndrome de Wolff-Pakinson-White) e 40% a 60% para taquiarritmias ventriculares.

Referência Bibliográfica

Connolly SJ. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. Circulation. 1999; 100: 2025-2034.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica

- prolongamento da fase 3 do potencial de ação da fibra cardíaca devido principalmente a redução da corrente de potássio (classe III de Vaughan Williams); este prolongamento não está relacionado com a frequência cardíaca;
- diminuição do automatismo sinusal levando a bradicardia que não responde à administração de atropina;
- inibição adrenérgica alfa e beta não competitiva;
- retardo da condução betabloqueadores sinoatrial, atrial e nodal, mais nítido quando a frequência cardíaca é mais rápida;
- nenhuma alteração na condução intra-ventricular;
- aumento dos períodos refratários e diminuição da excitabilidade miocárdica em nível atrial, nodal e ventricular;
- diminuição da condução e aumento dos períodos refratários nas vias acessórias atrioventriculares.

Propriedade anti-isquêmica

- diminuição do consumo de oxigênio por diminuição moderada da resistência periférica e redução da frequência cardíaca;
- propriedades antagonistas não competitivas alfa e beta-adrenérgicas;
- aumento do débito coronário por efeito direto sobre a musculatura lisa das artérias miocárdicas;
- manutenção do débito cardíaco devido a diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelo CYP 3A4, e também pelo CYP 2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam *in vitro* um potencial de inibir os CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 e 2C8. A amiodarona e a desetilamiodarona tem também um potencial para inibir alguns transportadores, tais como a glicoproteína-P e o transportador de cátions orgânicos - OCT2 (um estudo mostra um aumento de 1,1% na concentração de creatinina, um substrato de OCT2). Dados *in vivo* descrevem interações da amiodarona sobre substratos de CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 e P-gp.

A amiodarona apresenta trânsito lento e alta afinidade aos tecidos. Sua biodisponibilidade por via oral varia de 30 a 80% (valor médio 50%) entre os indivíduos. O pico de concentração plasmática é atingido em 3 a 7 horas após dose oral única. A atividade terapêutica é, geralmente, obtida em uma semana (variando de alguns dias a duas semanas) de acordo com a dose de ataque.

A meia-vida da amiodarona é longa, incluindo variabilidade interpaciente considerável (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com o **cloridrato de amiodarona** o produto se acumula em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. A eliminação ocorre após alguns dias e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é atingida entre o período de um a alguns meses dependendo de cada paciente.

Essas características justificam o emprego de doses de ataque, que visam criar rapidamente a impregnação tissular necessária à atividade terapêutica.

A iodina é parcialmente removida da molécula e é encontrada na urina como ioduro; isto corresponde a 6mg/24 horas quando uma dose de 200mg de amiodarona é administrada diariamente. A parte remanescente da molécula, portanto incluindo a maior parte de iodina, é eliminada nas fezes após excreção hepática. A amiodarona é eliminada essencialmente por via biliar.

O *clearance* plasmático da amiodarona é baixo e a excreção renal insignificante o que permite o emprego de **Amioron** nas posologias habituais nos pacientes com insuficiência renal.

Após a interrupção do tratamento a eliminação continua durante muitos meses. A persistência de uma atividade residual durante 10 dias a um mês deve ser levada em conta durante a condução do tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a amiodarona causou um aumento de tumores foliculares de tireoide (adenoma e/ou carcinoma) em ambos os sexos com exposição clinicamente relevantes.
Como os sinais de mutagenicidade foram negativos, é proposto um mecanismo epigênico em vez de genotóxico para este tipo de indução de tumor.
No camundongo, os carcinomas não foram observados, mas foi observada uma hiperplasia folicular da tiroide, dose-dependente.
Estes efeitos sobre a tiroide em ratos e camundongos são muito provavelmente devido a efeitos da amiodarona na síntese e/ou liberação de hormônios da glândula tiroide. A relevância destes achados é considerada baixa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **cloridrato de amiodarona** é contraindicado nos seguintes casos:
- hipersensibilidade conhecida ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;

Este medicamento é contraindicado para o uso por pacientes:

- com bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios severos de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;

- que fazem uso de associação com medicamentos que possam induzir *torsade* de *pointes* (vide Interações Medicamentosas);

- com disfunção da tireoide;

- gravidas, exceto em circunstâncias excepcionais (vide "Advertências e Precauções – Gravidez e lactação");

- lactantes (vide "Advertências e Precauções – 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.

Todas estas contraindicações listadas não se aplicam quando a amiodarona é utilizada na sala de emergência em casos de fibrilação ventricular resistente a ressuscitação cardiopulmonar por choque (desfibrilador).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Distúrbios cardíacos (vide "Reações Adversas")

Foi reportado o aparecimento de novas arritmias ou a piora de arritmias tratadas, algumas vezes de forma fatal. É importante, porém difícil, diferenciar uma falta de efeito do medicamento de um efeito pró-arrítmico associado ou não a uma piora da condição cardíaca. Os efeitos pró-arrítmicos são mais raramente reportados com amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos, e geralmente ocorrem no contexto de fatores que prolongam o intervalo QT, tais como interações medicamentosas ou distúrbios eletrolíticos (vide "Interações Medicamentosas" e "Reações Adversas"). Apesar do prolongamento do intervalo QT, a amiodarona exibe baixa atividade torsadogênica.
A ação farmacológica da amiodarona induz alterações no ECG, tais como prolongamento do intervalo QT (relacionado ao prolongamento da repolarização) com possível desenvolvimento de onda U. Entretanto, estas alterações não indicam intoxicação.
Em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada.
O tratamento deve ser descontinuado no caso de aparecimento de bloqueio atrioventricular (alteração eletrocardiográfica) de 2º ou 3º grau, bloqueio sino-atrial ou de bloqueio bi-fascicular.

Bradicardia severa (vide "Interações Medicamentosas")

Casos de bradicardia severa, potencialmente com risco de vida, e bloqueio cardíaco foram observados quando a amiodarona é administrada em combinação com sofosbuvir em combinação com outro antiviral de ação direta contra o vírus da hepatite C, tais como daclatasvir, simeprevir, ou ledipasvir. Portanto, a coadministração destes agentes com amiodarona não é recomendada.

Se o uso concomitante com amiodarona não puder ser evitado, recomenda-se que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados quando se iniciar o uso de sofosbuvir em combinação com outros antivirais de ação direta. Pacientes identificados com alto risco de bradiarritmia devem ser monitorados continuamente por pelo menos 48 horas em um ambiente clínico adequado, após o início do tratamento concomitante com sofosbuvir.

Devido à meia vida longa da amiodarona, um monitoramento apropriado também deve ser realizado em pacientes que descontinuaram a amiodarona dentro dos últimos meses e que iniciarão com sofosbuvir em combinação com outros antivirais de ação direta.

Os pacientes recebendo esses medicamentos para hepatite C com amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser advertidos sobre os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e, caso ocorra, devem ser orientados a procurar imediatamente um médico.

Disfunção primária do enxerto (DPE) após transplante cardíaco:

Em estudos retrospectivos, o uso de amiodarona no receptor do transplante antes do transplante cardíaco tem sido associado a um risco aumentado de DPE.

DPE é uma complicação com risco de vida após transplante cardíaco que se apresenta como disfunção ventricular esquerda, direita ou biventricular ocorrendo nas primeiras 24 horas após a cirurgia de transplante para os quais não há causa secundária identificável (vide "Reações Adversas"). DPE grave pode ser irreversível.

Para pacientes que estão na lista de espera para transplante cardíaco, deve-se considerar o uso de uma droga antiarrítmica alternativa o mais cedo possível antes do transplante.

Distúrbios pulmonares (vide "Reações Adversas")

O aparecimento de dispneia ou tosse não produtiva pode estar relacionado à toxicidade pulmonar tal como pneumonite intersticial. Casos muito raros de pneumonite intersticial têm sido relatados com o uso intravenoso de amiodarona. Deve-se realizar raio-X de tórax, quando há suspeita de pneumonite em pacientes que desenvolveram dispneia de esforço, isolada ou associada com piora do estado geral (fadiga, perda de peso, febre). A terapia com amiodarona deve ser reavaliada visto que a pneumonite intersticial é geralmente reversível após a retirada precoce de amiodarona (sinais clínicos geralmente regridem dentro de 3 a 4 semanas, seguido por lenta melhora da função pulmonar e radiológica dentro de alguns meses), e deve ser considerado um tratamento com corticosteroides.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas, às vezes fatais, geralmente no período imediato após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto); isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio (vide "Interações Medicamentosas" e "Reações Adversas").

Distúrbios hepáticos (vide "Reações Adversas")

Um monitoramento cuidadoso dos testes de função hepática (transaminases) é recomendável assim que o uso da amiodarona for iniciado e regularmente durante o tratamento. Podem ocorrer distúrbios hepáticos agudos (incluindo insuficiência hepatocelular severa ou insuficiência hepática, algumas vezes fatal) e crônicos, com o uso de amiodarona nas formas oral e intravenosa e nas primeiras 24 horas da administração por via IV.

Portanto, a dose de amiodarona deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado se o aumento de transaminases exceder três vezes o valor normal.

Os sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica decorrentes do uso oral de amiodarona podem ser mínimos (hepatomegalia, aumento das transaminases em até 5 vezes os valores normais) e reversíveis após a suspensão do tratamento, contudo foram relatados casos fatais.

Reações bolhosas severas

Reações cutâneas com risco de morte ou até mesmo fatais, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (vide "Reações Adversas").

Se sinais ou sintomas de SSJ, NET (*rash* cutâneo progressivo frequentemente com bolha ou lesão na mucosa) aparecerem, o tratamento com amiodarona deve ser descontinuado imediatamente.

Interações medicamentosas (vide "Interações Medicamentosas")

O uso concomitante de amiodarona não é recomendado com os seguintes fármacos: beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio (verapamil, diltiazem), laxantes que podem causar hipocalemia.

Hipertireoidismo (vide "Interações Medicamentosas" e "Reações Adversas")

O hipertireoidismo pode ocorrer durante o tratamento com amiodarona ou em até alguns meses após a descontinuação. As características clínicas, normalmente sem importância, como a perda de peso, princípio de arritmia, angina e insuficiência cardíaca congestiva devem alertar o médico. O diagnóstico é sustentado por uma diminuição clara nos níveis séricos de TSH ultrassensível. Nesse caso, a administração de amiodarona deve ser suspensa. A recuperação geralmente ocorre dentro de alguns meses após a suspensão do tratamento; a recuperação clínica antecede a normalização dos testes da função tireoidiana. Casos graves, com presença clínica de tireotoxicose, às vezes fatais, requerem tratamento terapêutico de emergência. O tratamento deve ser ajustado individualmente: medicamentos antitireoidianos (que nem sempre são efetivas), terapia com corticosteroides, betabloqueadores.

Distúrbios neuromusculares (vide "Reações Adversas")

A amiodarona pode induzir a neuropatia sensitivo-motora periférica e/ou miopatia. A recuperação após suspensão do tratamento geralmente ocorre dentro de alguns meses, mas algumas vezes de forma incompleta.

Distúrbios oculares

Se ocorrer diminuição da visão ou a mesma ficar embaçada, deve-se fazer prontamente um exame oftalmológico completo, incluindo fundoscopia. O aparecimento de neuropatia óptica e/ou neurite óptica que são distúrbios do nervo óptico requer a suspensão do tratamento com amiodarona, já que pode levar à cegueira.

Precauções

Uma vez que os efeitos adversos (vide "Reações Adversas") são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com o **cloridrato de amiodarona**, os pacientes devem ser instruídos a evitar a exposição aos raios solares e utilizarem medidas de proteção (vide "Reações Adversas").

Monitoramento (vide "Advertências" e "Reações Adversas")

Antes do início do tratamento com amiodarona, é recomendada a realização de ECG e avaliação de potássio sérico. O monitoramento das transaminases e ECG é recomendado durante o tratamento.

Além disso, como a amiodarona pode induzir o hipotireoidismo ou hipertireoidismo, particularmente em pacientes com histórico de distúrbios da tireoide, o monitoramento clínico e biológico (TSH ultrassensível) é recomendado antes de iniciar o tratamento com amiodarona. Este monitoramento deve ser conduzido durante o tratamento e por vários meses após a sua descontinuação. O nível sérico de TSH ultrassensível deve ser avaliado quando há suspeita de disfunção da tireoide.

Em particular, no contexto da administração crônica de medicamentos antiarrítmicos, foram relatados casos de aumento na desfibrilação ventricular e/ou limiar de estimulação do marcapasso ou do dispositivo cardioversor desfibrilador

implantável, afetando potencialmente sua eficácia. Portanto, verificações repetidas da função do aparelho são recomendadas antes do início e durante o tratamento com amiodarona.

Anormalidades do hormônio tireoidiano (vide "Reações Adversas")

A presença de iodo na molécula da amiodarona pode alterar o resultado de alguns testes tireoidianos (fixação do iodo radioativo, PBI), mas isto não impede a avaliação da função da tireoide através de outros testes (T3 livre, T4 livre e TSH ultrassensível).

A amiodarona inibe a conversão periférica de tiroxina (T4) em triiodotiroxina (T3) e pode causar alterações bioquímicas isoladas (aumento do nível sérico de T4 livre, com leve redução ou mesmo nível normal de T3 livre), em pacientes clinicamente eutireoidianos (função normal da tireoide). Nesses casos, não há razão para a descontinuação do tratamento.

Deve-se suspeitar de hipotireoidismo se os seguintes sinais clínicos, geralmente leves, ocorrerem: ganho de peso, intolerância ao frio, diminuição das atividades, bradicardia excessiva. O diagnóstico é comprovado pelo claro aumento do nível sérico de TSH ultrassensível. O eutireoidismo é geralmente obtido dentro de 1 a 3 meses após a descontinuação do tratamento. Em situações onde haja risco de vida, a terapia com amiodarona pode ser continuada, em combinação com L-tiroxina. A dose de L-tiroxina deve ser ajustada de acordo com os níveis de TSH.

Anestesia (vide "Interações Medicamentosas" e "Reações Adversas")

Antes da cirurgia, o anestesista deve ser informado sobre o tratamento com amiodarona.

Gravidez e lactação

A amiodarona é contraindicada durante a gravidez em virtude de seus efeitos na glândula tireoide do feto, a menos que os benefícios superem os riscos ao feto.

A amiodarona é excretada no leite materno em quantidades significativas e por isso, é contraindicada em lactantes.

Populações especiais

Pacientes idosos: em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada com o uso da amiodarona.

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto a sua utilização não é recomendada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

De acordo com os dados de segurança da amiodarona, não existem evidências de que a amiodarona prejudique a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

- **Medicamentos que induzem *torsade* de *pointes* ou prolongamento QT**

- Medicamentos que induzem "*torsade* de *pointes*"

As associações com medicamentos que podem induzir *torsade* de *pointes* são contraindicadas (vide "Contraindicações"):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalol, bepridil;
- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, pentamidina (quando administradas por via parenteral), uma vez que existe um aumento no risco de ocorrer *torsade* de *pointes* potencialmente letal.

- Medicamentos que causam prolongamento QT

A administração concomitante de amiodarona com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT deve estar baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais para cada paciente, pois o risco de "*torsade* de *pointes*" pode aumentar (vide "Advertências e Precauções") e os pacientes devem ser monitorados quanto ao prolongamento do intervalo QT.

Fluoroquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

• **Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca ou que causam distúrbios de automatismo ou condução**

As associações com estes medicamentos não são recomendadas.

- Betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio que reduzem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), uma vez que podem ocorrer distúrbios de automatismo (bradicardia excessiva) e de condução;

• **Medicamentos que podem induzir hipocalemia**

As associações com os seguintes medicamentos não são recomendadas.

- Laxativos estimulantes podem levar a hipocalemia e consequentemente, aumento do risco de *torsade* de *pointes*. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;

Deve-se ter cautela quando os seguintes medicamentos são utilizados em associação com **Amioron**:

- Alguns diuréticos indutores de hipocalemia, isolados ou combinados;
- Corticosteroides sistêmicos (gluco-, mineralo-), tetracosactida;
- Anfotericina B (IV);

Deve-se prevenir o início de hipocalemia (e corrigir a hipocalemia); o intervalo QT deve ser monitorado e, em caso de *torsade* de *pointes*, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso ventricular; pode ser administrado magnésio IV).

• **Anestesia geral (vide "Precauções e Reações adversas"):**

Foram relatadas complicações potencialmente severas em pacientes submetidos à anestesia geral: bradicardia (irresponsiva à atropina), hipotensão, distúrbios da condução, redução do débito cardíaco.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto), às vezes fatais, geralmente no período pós-cirúrgico imediato. Isto pode estar relacionado com uma possível interação com altas concentrações de oxigênio.

Efeito de Amioron sobre outros produtos

A amiodarona e/ou seu metabólito, a desetilamiodarona, inibem os CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e a glicoproteína P e podem aumentar a exposição de seus substratos.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, as interações podem ser observadas por vários meses após a descontinuação da amiodarona.

• **Substratos P-gp**

A amiodarona é um inibidor da P-gp. A administração concomitante com substratos da P-gp deverá resultar em aumento de suas exposições.

- Digitálicos

Pode ocorrer perturbação no automatismo (bradicardia excessiva) e na condução atrioventricular (ação sinérgica). Além disso, um aumento na concentração plasmática da digoxina é possível devido à redução do *clearance* de digoxina.

Devem ser monitorados os níveis de digoxina plasmática e ECG. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

- Dabigatrana

Deve-se ter cautela quando a amiodarona é administrada com dabigatrana devido ao risco de sangramento. Se necessário, ajustar a dose de dabigatrana de acordo com as informações de sua bula.

• Substratos do CYP 2C9

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP 2C9 tais como varfarina ou fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9.

- Varfarina

A combinação de varfarina com amiodarona pode exacerbar o efeito do anticoagulante oral, elevando o risco de sangramento. É necessário monitorar os níveis de protrombina (INR) regularmente e ajustar as doses orais do anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

- Fenitoína:

A combinação de fenitoína com amiodarona pode resultar em superdose de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dose de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdose. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

• Substratos do CYP 2D6

- Flecainida:

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida, pela inibição do citocromo CYP2D6.

Portanto, a dose de flecainida deve ser ajustada.

• Substratos do CYP P450 3A4

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP3A4 pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar num possível aumento de sua toxicidade.

- Ciclosporina: a combinação com amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina. A dose deve ser ajustada.

- Fentanila: a combinação com amiodarona pode acentuar os efeitos farmacológicos da fentanila e aumentar o risco de toxicidade.

- Estatinas: o risco de toxicidade muscular (ex.: rabdomiólise) é aumentado pela administração concomitante de amiodarona e estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4, tais como sinvastatina, atorvastatina e lovastatina.

Recomenda-se o uso de estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 quando administradas com amiodarona.

- Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafila, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Efeito de outros produtos sobre o cloridrato de amiodarona

Os inibidores do CYP 3A4 e do CYP 2C8 podem ter um potencial para inibir o metabolismo da amiodarona e aumentar a sua exposição.

Recomenda-se evitar inibidores do CYP 3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Outras interações medicamentosas com o cloridrato de amiodarona (vide "Advertências e Precauções")

A administração concomitante de amiodarona com sofosbuvir isolado ou em combinação com outro antiviral de ação direta sobre o vírus da Hepatite C (como daclatasvir, simeprevir ou ledipasvir) não é recomendada, pois pode levar a bradicardia sintomática grave. O mecanismo para este efeito de bradicardia é desconhecido.

Se a coadministração não puder ser evitada, o monitoramento cardíaco é recomendado (vide "Advertências e Precauções")

Alimentos: Evitar o consumo de suco de toranja.

Interferência em exames laboratoriais: não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de **cloridrato de amiodarona** em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **cloridrato de amiodarona** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), 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 **cloridrato de amiodarona** apresenta-se na forma de comprimido circular plano vincado e coloração de branco a 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

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com quantidade suficiente de líquido, durante ou após as refeições, por via oral.

Dose de ataque: a dose de ataque usual varia de 600 a 1000mg ao dia durante 8 a 10 dias.

Dose de manutenção: determinar a dose mínima eficaz, que pode variar de 100 a 400mg diários. Considerando a longa meia-vida da amiodarona, o tratamento pode ser administrado em dias alternados (200mg em dias alternados quando a posologia recomendada é de 100mg por dia). Também tem sido adotado o esquema de "janela terapêutica", administrando-se o medicamento durante 5 dias e instituindo intervalo de 2 dias sem medicação.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Este medicamento não deve ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum (≥10%), comum (≥ 1 < 10%), incomum (≥ 0,1 < 1%), raro (≥ 0,01 < 0,1%), muito raro (< 0,01%) e frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação Adversa	Frequência
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Anemia hemolítica, anemia aplástica e trombocitopenia	Muito raro
Neutropenia, agranulocitose	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	
Bradicardia geralmente moderada e dose dependente	Comum
Aparecimento ou piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas")	Incomum
Alterações da condução (bloqueio sinoatrial e atrioventricular de vários graus) (vide "Advertências e Precauções")	Incomum
Bradicardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nódulo sinusal e/ou em pacientes idosos	Muito raro

Torsade de *pointes* (vide "Advertências e Precauções" e "Interações medicamentosas")	Desconhecida
Lesões, envenenamento e complicações processuais	
Disfunção primária do enxerto após transplante cardíaco (vide "Advertências e Precauções")	Desconhecida
Distúrbios endócrinos (vide "Advertências e Precauções" e "Interações medicamentosas")	
Hipotireoidismo	Comum
Hipertireoidismo, algumas vezes fatal	Comum
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Muito raro
Distúrbios oftálmicos	
Microdepósitos na córnea, geralmente limitados à área subpupilar. Eles podem ser associados com a percepção de halos coloridos, sob luz intensa ou de visão turva. Os microdepósitos na córnea consistem em depósitos de complexos lipídicos e são reversíveis algum tempo após a suspensão do tratamento	Muito comum
Neuropatia ótica/ neurite, que pode progredir para a cegueira (vide "Advertências e Precauções")	Muito raro
Distúrbios gastrintestinais	
Distúrbios gastrintestinais benignos (náuseas, vômitos, disgeusia) podem ocorrer em decorrência da dose de ataque e desaparecem com a redução da dose	Muito comum
Pancreatite/pancreatite aguda, boca seca, constipação	Desconhecida
Distúrbios gerais	
Granuloma, incluindo granuloma de medula óssea	Desconhecida
Distúrbios hepatobiliares (vide "Advertências e Precauções")	
Aumento isolado das transaminases séricas, que são normalmente moderadas (1,5 a 3 vezes o valor normal) no início da terapia. Os níveis podem retornar ao normal com redução da dose ou mesmo espontaneamente	Muito comum
Distúrbios hepáticos agudos com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, que às vezes pode ser fatal	Comum
Doença hepática crônica (pseudo-hepatite alcoólica, cirrose), às vezes fatal	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Edema angioneurótico (Edema de Quincke), reações anafiláticas/anafilactoides incluindo choque	Desconhecida
Aumento do nível sérico de creatinina	Muito raro
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Diminuição do apetite	Desconhecida
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	
Síndrome lupus-like	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	
Tremor extrapiramidal, pesadelos e distúrbios do sono	Comum
Neuropatia periférica sensorimotor e/ou miopatia são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento	Incomum
Ataxia cerebelar, hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), cefaleia	Muito raro
Parkinsonismo, parosmia	Desconhecida
Distúrbios psiquiátricos	
Estado confusional/delírio, alucinação	Desconhecida
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo	
Epididimites, disfunção erétil	Muito raro
Diminuição da libido	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino	
Toxicidade pulmonar (pneumonite alveolar/ intersticial ou fibrose, pleurite, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) às vezes fatal (vide "Advertências e Precauções")	Comum
Hemorragia pulmonar	Desconhecida

Broncoespasmo em pacientes com insuficiência respiratória severa, especialmente em pacientes asmáticos. Síndrome de angústia respiratória do adulto, algumas vezes fatal, geralmente no período pós-cirúrgico imediato (possível interação com elevadas concentrações de oxigênio) (vide "Advertência e Precauções" e "Interações Medicamentosas")	Muito raro
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Fotossensibilidade	Muito comum
Pigmentação grisácea ou azulada da pele no caso de utilização prolongada ou de altas doses diárias. Com a interrupção do tratamento essa pigmentação desaparece lentamente	Comum
Eritema durante o uso de radioterapia, *rash* cutâneos, normalmente inespecíficos, dermatite esfoliativa, alopecia	Muito raro
Eczema, urticária, reações cutâneas severas às vezes fatal incluindo necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	Desconhecida
Distúrbios vasculares	
Vasculite	Muito raro

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

Sintomas

Não há muitos dados disponíveis sobre superdose de amiodarona oral. Foram relatados alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, *torsade* de *pointes*, insuficiência circulatória e disfunção hepática.

Tratamento

O tratamento deve ser sintomático. A amiodarona e seus metabólitos não são removidos por diálise.

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0277

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 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 06/02/2019.



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**
01/04/2019	0291760/19-2	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2019	0291760/19-2	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2019	Versão Inicial	VPS	200MG COM CX BL AL PLAS INC X 30
03/04/2019	0300504/19-6	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2019	0300504/19-6	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2019	Versão Inicial (correção)	VPS	100MG COM CX BL AL PLAS INC X 30 200MG COM CX BL AL PLAS INC X 30
08/05/2019	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Lançamento -Forma farmacêutica e apresentação 100mg – Bula paciente	VPS	200MG COM CX BL AL PLAS INC X 30

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de amiodarona					
Nome da Empresa Detentora do Registro	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	**CNPJ**	03.485.572/0001-04	**Autorização**	1.05.423-2
Processo	25351.679230/2012-34	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	02/07/2018
Nome Comercial	cloridrato de amiodarona	**Registro**	154230277	**Vencimento do registro**	07/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA			**Medicamento de referência**	ATLANSIL
Classe Terapêutica	ANTIARRITMICOS			**ATC**	
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 ATIVA	1542302770014	Comprimido	02/07/2018	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Comercial				

Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ATIVA	1542302770022	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 ATIVA	1542302770030	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 420 ATIVA	1542302770049	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 450 ATIVA	1542302770057	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 ATIVA	1542302770065	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	200MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 ATIVA	1542302770073	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ATIVA	1542302770081	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

9	200MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 ATIVA	1542302770091	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	200MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 420 ATIVA	1542302770103	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	200MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 450 ATIVA	1542302770111	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	200MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 ATIVA	1542302770121	Comprimido	02/07/2018	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMIODARONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (Blíster de alumínio liso 21 micras e plástico PVC cristal 165mm.) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina.)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.155195/2006-79	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	18/06/2007
Nome Comercial	CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO	**Registro**	125680150	**Vencimento do registro**	06/2027
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO			**Medicamento de referência**	Cipro ®
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Medidas de fiscalização vigentes ?

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 6 ATIVA	1256801500013	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1256801500021	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1256801500031	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300 ATIVA	1256801500048	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 750 ATIVA	1256801500056	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 6 ATIVA	1256801500064	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1256801500072	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1256801500080	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300 ATIVA	1256801500099	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 750 ATIVA	1256801500102	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 70 (EMB FRAC) ATIVA	1256801500110	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 140 (EMB FRAC) ATIVA	1256801500129	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 (EMB FRAC) ATIVA	1256801500137	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 280 (EMB FRAC) ATIVA	1256801500145	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/06/2007	24 meses

Cloridrato de ciprofloxacino

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

500 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de ciprofloxacino
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de ciprofloxacino monoidratado..... 582 mg*
*equivalente a 500 mg de ciprofloxacino
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Adultos
Infecções complicadas e não complicadas causadas por micro-organismos sensíveis ao ciprofloxacino.
- Trato respiratório: cloridrato de ciprofloxacino pode ser considerado como tratamento recomendável em casos de pneumonias causadas por *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp., Proteus spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophillus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* e *Staphylococci*. Este medicamento não deve ser usado como primeira escolha no tratamento de pacientes ambulatoriais com pneumonia causada por *Pneumococcus*.
- Ouvido médio (otite média) e seios paranasais (sinusite), especialmente se a infecção for causada por organismos Gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococci*.
- Olhos.
- Rins e/ou trato urinário eferente.
- Órgãos genitais, inclusive anexite, gonorreia e prostatite.
- Cavidade abdominal (por exemplo, infecções bacterianas do trato gastrintestinal ou do trato biliar e peritonite).
- Pele e tecidos moles.
- Ossos e articulações.
- Sepse.

Infecção ou risco iminente de infecção (profilaxia), em pacientes com sistema imunológico comprometido (por exemplo, pacientes em uso de imunossupressores ou pacientes neutropênicos). Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores.
Crianças: no tratamento da exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes pediátricos de 5 a 17 anos de idade. Os estudos clínicos em crianças foram realizados na indicação acima. Para outras indicações clínicas a experiência é limitada. Não se recomenda, portanto, o uso do ciprofloxacino para outras indicações diferentes da mencionada acima. O tratamento deve ser iniciado somente após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, pela possibilidade de reações adversas nas articulações e nos tecidos adjacentes.
Antraz por inalação (após exposição) em adultos e crianças: para reduzir a incidência ou progressão da doença após exposição ao *Bacillus anthracis* aerossolizado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os resultados das experiências clínicas realizadas e documentadas demonstraram que os micro-organismos causadores das infecções foram erradicados em 81,9% dos casos[1]. Clinicamente, quase 94,2% dos pacientes apresentaram melhora acentuada ou recuperação completa[1].
Os resultados das pesquisas clínicas confirmam a excelente atividade *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacino. Os micro-organismos mais comuns foram *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*[1]. Os percentuais de erradicação para os patógenos Gram-negativos, tais como a *E. coli* (95%) *Proteus sp* (97 - 100%), *Salmonella sp* (100%), *Haemophilus influenzae* (95%) e também para os organismos Gram-positivos, *Streptococcus pneumoniae* (> 80%) e *Staphylococcus sp* (> 90%) em particular, juntamente com os resultados favoráveis contra *Pseudomonas aeruginosa* (74%), alcançados com tratamento via oral, demonstram o amplo espectro de atividade do cloridrato de ciprofloxacino[1,16].

Os índices de cura ou melhora das condições clínicas encontrados nas diferentes infecções foram os seguintes:
Trato respiratório inferior e superior ..... >85%[2,3]
Trato urinário não complicadas ..... >90%[4]
Trato urinário complicadas ..... 97 - 100% [5]
Pele e tecidos moles ..... 90%[1,6]
Ossos e articulações ..... 75%[7,8]
Gastrintestinais ..... 100%[9,10]
Bacteremia/septicemia ..... 94%[11]
Ginecológicas ..... 92%[12]
Otite maligna externa ..... 90%[13,15]
Prostatite crônica **..... 84 - 91%[14]**

Referências Bibliográficas

1.Schacht P, Arcieri G, Branolte J, et al. *Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin.* Infection 1988; 16 (Suppl.1): 29-44.
2. Moller M. *Ciprofloxacin therapy in outpatients with lower respiratory tract infections.* International Journal of Clinical Practice 1990; 6 (Suppl. 1): 72-76.
3. Piccirillo JF, Parnes SM. *Ciprofloxacin for the treatment of chronic ear disease.* Laryngoscope 99 1990; 510-513.
4. Abbas AMA, Chandra V, Dongaonkar PP, et al. *Ciprofloxacion versus amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of urinary tract infections on general practice*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1989; 24: 235-239.
5. Fass RJ. *Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serius urinary tract infections.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31: 148-150.
6. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, et al. Ciprofloxacin. *A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic proprerties and therapeutic use*. Drugs 1988; 35: 373-447.
7. Norrby SR. *Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review*. Scandinavian Journal of Infection Diseases 1989; 60 (Suppl.): 74-78.
8. Trexler Hessen M, Levison ME. *Ciprofloxacin for the treatment of osteomyelitis: a review*. Journal of Foot Surgery 1989; 28: 100-105.
9. Pithie AD, Wood MJ. *Treatment of typhoid fever and infections diarrhoea with ciprofloxacin, Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1990; 26 (Suppl. F): 47-53.
10. Stanley PJ, Flegg PJ, Mandai BK, et ai. *Open study of ciprofloxacin in enteric fev*er. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1989; 23: 789-791.
11. Bouza E, Díaz-López MD, Bernaldo de Quirós JCL, et al. *The Spanish Group for the Study of Ciprofloxacin. Ciprofloxacin in patients with bacteremic infection.* American Journal of Medicine 1989; 87 (Suppl. 5A): 228-331.
12. Fischbach F, Deckardt R, Graeff H, et al. *Comparison of ciprofloxacin metronidazole versus cefoxitin/doxycycline in the treatment of pelvic inflammatory disease.* Proceedings of the 3rd International Symposium on New Quinolones, Vancouver, 12-14 Jul, 1990, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, pp. 11-13, 1990.
13. Levenson MJ, Parisier SC, Dolitsky J, et al. *Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant externel otitis (MEO).* Laryngoscope 1991; 101: 821-824.
14. Langemeyer TNM, et al. *Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin.* Phamaceutisch Weekblad Scientific 1987; 9 (Suppl.): 78-81.
15. Gehanno P. *Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis*. Chemotherapy 1994; 40 (Suppl. 1): 35-40.
16. Gelfand S. M., M.D., Simmons P. B., M.D., Craft B. R., R.N., Grogan J.T., M.T.- A.S.C.P. et al. *Brief Report: Clinical Study of Intravenous and Oral Ciprofloxacin in Complicated Bacterial Infections.* The American Journal of Medicine 1989; 87 (suppl. 5A): 235-237.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: o ciprofloxacino é um agente antibacteriano quinolônico sintético, de amplo espectro (código ATC: J01MA02).
Mecanismo de ação: o ciprofloxacino tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de micro-organismos gram-negativos e gram-positivos. A ação bactericida do ciprofloxacino resulta da inibição da topoisomerase bacteriana do tipo II (DNA girase) e topoisomerase IV, necessárias para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano.
Mecanismo de resistência: a resistência *in vitro* ao ciprofloxacino é frequente por mutação das topoisomerases bacterianas e se desenvolve lentamente em várias etapas. A resistência ao ciprofloxacino devida a mutações espontâneas ocorre com uma frequência entre $<10^{-9}$ e 10^{-6}. A resistência cruzada entre as fluoroquinolonas aparece, quando a resistência surge por mutação. As mutações únicas podem reduzir a sensibilidade, em lugar de produzir resistência clínica, mas as mutações múltiplas, em geral levam à resistência clínica ao ciprofloxacino e à resistência cruzada entre as quinolonas. A impermeabilidade bacteriana e/ou expressão das bombas de efluxo podem afetar a sensibilidade ao ciprofloxacino. Está relatada resistência mediada por plasmídeos e codificada por gene qnr. Os mecanismos de resistência que inativam as penicilinas, as cefalosporinas, os aminoglicosídeos, os macrolídeos e as tetraciclinas podem não interferir na atividade antibacteriana do

ciprofloxacino e não se conhece nenhuma resistência cruzada entre o ciprofloxacino e outros grupos antimicrobianos. Os micro-organismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao ciprofloxacino. A concentração bactericida mínima (CBM) geralmente não excede a concentração inibitória mínima (CIM) em mais que o dobro.

Sensibilidade *in vitro* ao ciprofloxacino: a prevalência da resistência adquirida pode variar segundo a região geográfica e o tempo para determinadas espécies, e é desejável dispor de informação local de resistência, principalmente quando se tratar de infecções graves. Quando necessário, deve-se solicitar o conselho de um especialista se a prevalência local da resistência é tal que seja questionada a utilidade do preparado, pelo menos frente a determinados tipos de infecção. O ciprofloxacino tem mostrado atividade *in vitro* contra cepas sensíveis dos seguintes micro-organismos.

Micro-organismos gram-positivos aeróbios: *Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis* (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis), *Staphylococcus aureus* (isolados sensíveis à meticilina), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae.*

Micro-organismos gram-negativos aeróbios: *Burkholderia cepacia, Klebsiella pneumoniae, Providencia spp., Campylobacter spp., Klebsiella oxytoca, Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter freudii, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas fluorescens, Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae, Neisseria gonorrhoeae, Shigella spp., Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophillus influenzae e Proteus vulgaris.* Os seguintes micro-organismos mostram um grau variável de sensibilidade ao ciprofloxacino*: Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp., Enterococcus faecalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens e Serratia marcescens.* Os seguintes micro-organismos são considerados intrinsecamente resistentes ao ciprofloxacino: *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina) e *Stenotrophomonas maltophilia*.

O ciprofloxacino mostra atividade contra *Bacillus anthracis* tanto *in vitro,* como quando se medem os valores séricos como marcador sucedâneo.

Inalação de antraz - informação adicional: as concentrações séricas de ciprofloxacino atingidas em humanos servem como um indicativo razoavelmente adequado para prever o benefício clínico e fornecem a base para esta indicação. Em adultos e crianças tratados por via oral e endovenosa, as concentrações de ciprofloxacino atingem ou superam as concentrações séricas médias de ciprofloxacino que proporcionam melhora estatisticamente significativa de sobrevida de macacos Rhesus no modelo de inalação de antraz (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Foi realizado um estudo controlado com placebo em macacos Rhesus expostos a uma dose média inalada de 11 DL_{50} (~5,5 x 10^5) esporos (faixa de 5-30 DL_{50}) de *Bacillus anthracis.* A concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino para a cepa de antraz usada no estudo foi 0,08 mcg/mL. As concentrações séricas médias de ciprofloxacino alcançadas no $T_{máx}$ esperado (1 hora após a dose) por via oral (até alcançar o estado de equilíbrio), variaram de 0,98 a 1,69 mcg/mL. As concentrações mínimas médias no estado de equilíbrio, 12 horas após a dose, variaram de 0,12 a 0,19 mcg/mL. A mortalidade ao antraz nos animais que receberam um regime de 30 dias de ciprofloxacino oral, iniciando 24 horas após a exposição, foi significativamente menor (1/9) que no grupo placebo (9/10) [p = 0,001]. No único animal tratado que não resistiu ao antraz, o óbito ocorreu após o período de 30 dias de administração do medicamento.

Farmacocinética

A farmacocinética do ciprofloxacino foi avaliada em diferentes populações humanas. A concentração sérica máxima média no estado de equilíbrio obtida em humanos adultos tratados com 500 mg por via oral de 12 em 12 horas é de 2,97 mcg/mL, sendo de 4,56 mcg/mL após administração intravenosa de 400 mg de 12 em 12 horas. A concentração sérica mínima média no estado de equilíbrio em ambos os esquemas é 0,2 mcg/mL. Em um estudo de 10 pacientes pediátricos de 6 a 16 anos, a concentração plasmática máxima média alcançada foi de 8,3 mcg/mL e a concentração mínima variou de 0,09 a 0,26 mcg/mL após administração de duas infusões intravenosas de 30 minutos de 10 mg/kg, com intervalo de 12 horas. Após a segunda infusão intravenosa, os pacientes passaram a receber 15 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas, tendo-se atingido a concentração máxima média de 3,6 mcg/mL após a primeira dose oral. Os dados de segurança de longo prazo com administração de ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Absorção: após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos revestidos deste medicamento, o ciprofloxacino é absorvido rápida e amplamente principalmente através do intestino delgado, atingindo as concentrações séricas máximas 1 a 2 horas depois. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70 – 80%. As concentrações séricas máximas ($C_{máx}$) e as áreas totais sob as curvas das concentrações séricas em relação ao tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente às doses.

Distribuição: a ligação proteica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância no plasma encontra-se fundamentalmente sob a forma não ionizada. O ciprofloxacino pode difundir-se livremente para o espaço extravascular. O grande volume de distribuição no estado de equilíbrio, de 2-3 L/Kg de peso corpóreo, mostra que o ciprofloxacino penetra nos tecidos e atinge concentrações que claramente excedem os valores séricos correspondentes.

Metabolismo: foram relatadas pequenas concentrações de 4 metabólitos, identificados como desetilenociprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) e formilciprofloxacino (M4). M1 a M3 apresentam atividade antibacteriana *in vitro* comparável ou inferior à do ácido nalidíxico. O M4, o menor em quantidade, apresenta atividade antimicrobiana *in vitro* quase equivalente à do norfloxacino.

Eliminação: o ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins e, em menor extensão, por via extrarrenal.

Crianças: em um estudo com crianças, a $C_{máx}$ e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de $C_{máx}$ e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/Kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a $C_{máx}$ foi de 6,1 mg/L (faixa de

4,6 – 8,3 mg/L) após infusão intravenosa de 10 mg/Kg durante 1 hora; e 7,2 mg/L (faixa 4,7 –11,8 mg/L) em crianças de 1 a 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg•h/L (faixa 11,8 – 32,0 mg•h/L) e de 16,5 mg•h/L (faixa 11,0 – 23,8 mg•h/L) nas respectivas faixas etárias. Esses valores estão dentro da faixa relatada para adultos tratados com doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população pediátrica com infecções diversas, a meia-vida média esperada em crianças é de aproximadamente 4 a 5 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicidade aguda: a toxicidade aguda do ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a DL_{50} após infusão intravenosa é 125-290 mg/Kg.

Toxicidade crônica

Estudos de tolerabilidade crônica acima de 6 meses:

Administração oral: doses até e iguais a 500 mg/Kg e 30 mg/Kg foram toleradas sem danos por ratos e macacos, respectivamente. Em alguns macacos no grupo de dose máxima (90 mg/Kg) foram observadas alterações nos túbulos renais distais.

Administração parenteral: no grupo de macacos tratados com dose mais alta (20 mg/kg) foram detectadas concentrações de ureia e creatinina levemente elevadas e alterações nos túbulos renais distais.

Carcinogenicidade: nos estudos de carcinogenicidade em camundongos (21 meses) e ratos (24 meses) tratados com doses de até aproximadamente 1000 mg/Kg de peso corporal/dia em camundongos e 125 mg/Kg de peso corporal/dia em ratos (aumentada para 250 mg/Kg de peso corporal/dia após 22 semanas), não se evidenciou potencial carcinogênico de qualquer das doses avaliadas.

Toxicologia da reprodução

Estudos de fertilidade em ratas: o ciprofloxacino não modificou a fertilidade, o desenvolvimento intrauterino e pós-natal das crias, nem a fertilidade da geração F1.

Estudos de embriotoxicidade: não se observou indício de qualquer embriotoxicidade ou teratogenicidade do ciprofloxacino.

Desenvolvimento perinatal e pós-natal em ratas: não se detectaram efeitos no desenvolvimento perinatal ou pós-natal dos animais. A pesquisa histológica ao fim do período de criação não revelou nenhum sinal de dano articular nas crias.

Mutagenicidade: foram realizados oito estudos sobre mutagenicidade *in vitro* com o ciprofloxacino.

Embora dois dos oito ensaios *in vitro* [Ensaio de mutação de células de linfoma de camundongos e o Ensaio de reparo de hepatócitos de ratos em cultivo primário (UDS)] tenham apresentado resultados positivos, todos os sistemas de testes *in vivo* que cobriam todos os aspectos relevantes resultaram negativos.

Estudos de tolerabilidade articular: assim como outros inibidores da girase, o ciprofloxacino causa danos nas grandes articulações que suportam peso em animais imaturos. O grau da lesão articular varia de acordo com a idade, espécie e dose, a lesão pode ser reduzida eliminando-se a carga articular. Os estudos com animais adultos (rato, cão) não evidenciaram lesões nas cartilagens. Em um estudo com cães jovens beagle, o ciprofloxacino em altas doses (1,3 a 3,5 vezes a dose terapêutica), causou lesões articulares após duas semanas de tratamento, que ainda estavam presentes após 5 meses. Com doses terapêuticas não se observaram esses efeitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao ciprofloxacino, a outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (vide **COMPOSIÇÃO**).

A administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves e/ou infecções por bactérias anaeróbias ou Gram-positivas: para o tratamento de infecções graves, infecções por *Staphylococcus* e infecções envolvendo bactérias anaeróbias, este medicamento deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado.

Infecções por *Streptococcus pneumoniae* cloridrato de ciprofloxacino: não é recomendado para o tratamento de infecções pneumocócicas devido à eficácia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecções do trato genital: as infecções do trato genital podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolona. Em infecções do trato genital que tem ou podem ter causa ligada à *Neisseria gonorrhoeae*, é muito importante obter informações locais sobre a prevalência de resistência ao ciprofloxacino e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais.

Distúrbios cardíacos: este medicamento está associado a casos de prolongamento de QT. As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter intervalo QTc basal mais longo em comparação aos homens. Pacientes idosos também podem ser mais sensíveis aos efeitos associados ao medicamento sobre o intervalo QT. Deve-se ter cautela ao utilizar o ciprofloxacino concomitantemente com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou "torsades de pointes" (por exemplo, síndrome congênita de QT longo, desequilíbrio eletrolítico não corrigido assim como hipocalemia ou hipomagnesemia e doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou bradicardia).

Hipersensibilidade: em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após uma única dose (vide **REAÇÕES ADVERSAS**), devendo o paciente informar ao médico imediatamente. Em casos muito raros reações anafiláticas/anafilactoides podem progredir para um estado de choque, com risco para a vida, em alguns casos após a primeira administração (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Em tais circunstâncias, a administração deste medicamento deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (por exemplo, tratamento para choque).

Sistema gastrintestinal: se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, deve-se consultar um médico, já que esse sintoma pode ocultar uma doença intestinal grave (colite pseudomembranosa com risco para a vida com possível evolução fatal), que exige tratamento adequado imediato (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Nesses casos, o ciprofloxacino deve ser descontinuado e deve ser iniciado tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

Sistema hepatobiliar: casos de necrose hepática e insuficiência hepática com risco para a vida têm sido relatados com cloridrato de ciprofloxacino. No caso de qualquer sinal ou sintoma de doença hepática (como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdômen tenso) o tratamento deverá ser descontinuado (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Pode ocorrer um aumento temporário das transaminases, de fosfatase alcalina ou icterícia colestática, especialmente em pacientes com doença hepática precedente que forem tratados com este medicamento (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Sistema músculoesquelético: este medicamento deve ser utilizado com cuidado em pacientes com miastenia grave, uma vez que os sintomas podem ser exacerbados. Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), algumas vezes bilateral, com ciprofloxacino, mesmo dentro das primeiras 48 horas de tratamento. Podem ocorrer inflamação e ruptura de tendão mesmo até vários meses após a descontinuação da terapia com este medicamento. O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos ou pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides. Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, distensão dolorosa, inflamação), deve-se consultar um médico e suspender o tratamento com o antibiótico. Deve-se manter em repouso a extremidade afetada e evitar exercícios físicos inadequados (pois do contrário, aumentará o risco de ruptura de tendão). Este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento quinolônico.

Sistema nervoso: este medicamento, como outras fluoroquinolonas, é conhecido por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo. Em pacientes portadores de epilepsia ou com distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), cloridrato de ciprofloxacino deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, por eventuais efeitos indesejáveis sobre o SNC. Casos de estados epiléticos foram relatados (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Se ocorrerem convulsões, este medicamento deve ser descontinuado. Podem ocorrer reações psiquiátricas após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo cloridrato de ciprofloxacino. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, como tentativa de suicídio ou suicídio (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Caso o paciente desenvolva qualquer uma destas reações, este medicamento deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas. Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensoriomotora, resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo ciprofloxacino. Pacientes em tratamento com este medicamento devem ser orientados a informar seu médico antes de continuar o tratamento se desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, queimação, formigamento, dormência ou fraqueza (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Pele e anexos: o ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam este medicamento devem evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fotossensibilização (por exemplo, reações tipo queimadura solar) (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Citocromo P450: o ciprofloxacino é conhecido como inibidor moderado das enzimas do CYP450 1A2. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática são administrados concomitantemente (por exemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina). Pode-se observar um aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga devido à inibição de sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino **(vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).**

Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos e operar máquinas

As fluoroquinolonas, incluindo o ciprofloxacino, podem afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas devido a reações do SNC (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Tal fato ocorre principalmente com a ingestão concomitante de álcool.

Gravidez: os dados disponíveis do uso de ciprofloxacino em mulheres grávidas não indicam malformação nem toxicidade fetal/neonatal. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Baseado em estudos em animais não se pode excluir que o medicamento possa causar danos à cartilagem articular no organismo fetal imaturo, (vide "Dados pré-clínicos de Segurança), portanto, o uso deste medicamento não é recomendado durante a gravidez. Estudos feitos com animais não evidenciaram efeitos teratogênicos (malformações) (vide Dados pré-clínicos de segurança).

Categoria de risco na gravidez: C

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

Lactação

O ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso deste medicamento não é recomendado durante a amamentação.

Idosos

(vide **Posologia – Idosos)**

Crianças e adolescentes: como outras drogas de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais imaturos. A análise dos dados de segurança disponíveis a respeito do uso do ciprofloxacino em pacientes com menos de 18 anos de idade, em sua maioria portadores de fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações. Não se recomenda o uso de ciprofloxacino em outras indicações que não o tratamento da exacerbação pulmonar aguda da fibrose cística associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (5 – 17 anos) e o tratamento de inalação de antraz (após exposição). A experiência clínica em outras indicações é limitada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT: ciprofloxacino, como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Formação de quelatos: a administração concomitante deste medicamento e medicamentos contendo cátions polivalentes, suplementos minerais (por exemplo, cálcio, magnésio, alumínio, ferro), polímeros ligantes de fosfato (por exemplo, sevelâmer, carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos e medicamentos altamente tamponados (por exemplo, comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio, ou cálcio, reduz a absorção do ciprofloxacino. Portanto, este medicamento deve ser administrado de 1 a 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após essas preparações. Essa restrição não se aplica aos antiácidos da categoria dos bloqueadores do receptor H_2.

Alimentos e produtos lácteos: a administração concomitante deste medicamento e laticínios ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) deve ser evitada porque a absorção do ciprofloxacino pode ser reduzida. Contudo, o cálcio da dieta, proveniente da alimentação normal, não afeta significativamente a absorção.

- Probenecida: a probenecida interfere na secreção renal do ciprofloxacino. A administração concomitante de medicamentos contendo probenecida e ciprofloxacino aumenta a concentração sérica de ciprofloxacino.

- Metoclopramida: a metoclopramida acelera a absorção de ciprofloxacino, reduzindo o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas. Não se observou efeito sobre a biodisponibilidade do ciprofloxacino.

- Omeprazol: a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo omeprazol reduz ligeiramente a $C_{máx}$ e a AUC do ciprofloxacino.

- Tizanidina: em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da $C_{máx}$: 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).** Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com este medicamento (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

- Teofilina: a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem pôr a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e sua dose reduzida convenientemente (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Outros derivados de xantina: foi relatado que a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina) elevou a concentração sérica destes derivados de xantina.

- Fenitoína: nível sérico alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína foi observado em pacientes recebendo ciprofloxacino e fenitoína concomitantemente. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração sérica de fenitoína, durante e imediatamente após a coadministração de cloridrato de ciprofloxacino e fenitoína, para evitar a perda do controle das convulsões associadas aos níveis diminuídos de fenitoína e para evitar reações adversas relacionadas à superdose de fenitoína quando ciprofloxacino é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos.

- Metotrexato: a administração concomitante de cloridrato de ciprofloxacino pode inibir o transporte tubular renal do metotrexato, podendo potencialmente aumentar os níveis plasmáticos deste, o que pode aumentar o risco de reações tóxicas associadas ao metotrexato. Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente pacientes tratados com metotrexato, se for indicada terapia simultânea com cloridrato de ciprofloxacino.

- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs): estudos realizados com animais demonstraram que a associação de doses altas de quinolonas (inibidores da girase) e de certos anti-inflamatórios não-esteroides (exceto o ácido acetilsalicílico) pode provocar convulsões.

- Ciclosporina: a administração simultânea de ciprofloxacino e medicamentos contendo ciclosporina aumentou transitoriamente a concentração de creatinina sérica. Portanto, é necessário controlar frequentemente (duas vezes por semana) a concentração de creatinina sérica nesses pacientes.

- Antagonistas da vitamina K: a administração simultânea deste medicamento com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar conforme a infecção subjacente, idade e condição geral do paciente de modo que a contribuição do ciprofloxacino para elevar a RNI (razão normalizada internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração de cloridrato de ciprofloxacino com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona).

- Agentes antidiabéticos orais: tem sido relatada hipoglicemia quando cloridrato de ciprofloxacino e antidiabéticos orais, principalmente sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, glimepirida), foram coadministradas, possivelmente por intensificar a ação do antidiabético oral (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).
- Duloxetina: estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima CYP450 1A2, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e $C_{máx}$ da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Ropinirol: em um estudo clínico mostrou-se que o uso concomitante de ciprofloxacino e ropinirol, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, aumenta a $C_{máx}$ e AUC de ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com este medicamento (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Lidocaína: comprovou-se em indivíduos sadios que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do citocromo P450, reduz a depuração da lidocaína administrada por via intravenosa em cerca de 22%. O tratamento com lidocaína foi bem tolerado, contudo pode ocorrer uma interação com o ciprofloxacino se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários.
- Clozapina: a concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com cloridrato de ciprofloxacino (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Sildenafila: após administração oral de 50 mg de sildenafila concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacino, a $C_{máx}$ e AUC de sildenafila foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos sadios. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante deste medicamento e sildenafila, considerando os riscos e benefícios.
Interações com exames
A potência do ciprofloxacino *in vitro* pode interferir no teste de cultura de *Mycobacterium tuberculosis* pela supressão do crescimento micobacteriano, causando resultado falso-negativo em espécimes de pacientes que estejam fazendo uso deste medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Cloridrato de ciprofloxacino 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oblongo, branco, não sulcado.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
Para uso oral: os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Quando ingeridos com o estômago vazio, a substância ativa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos não devem ser administrados com produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)**. No entanto, o cálcio contido na dieta alimentar não afeta significativamente a absorção de ciprofloxacino. Se pela gravidade de sua doença ou por qualquer outro motivo o paciente não estiver apto a ingerir comprimidos (por exemplo, pacientes sob nutrição enteral), recomenda-se iniciar a terapia com ciprofloxacino injetável. Após a administração intravenosa, pode-se dar continuidade ao tratamento por via oral (terapia sequencial).
Duração do tratamento
A duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. É essencial manter-se o tratamento durante pelo menos 3 dias após o desaparecimento da febre e dos sintomas clínicos. Duração média do tratamento em adultos: 1 dia nos casos de gonorreia aguda não complicada e cistite, até 7 dias nos casos de infecção renal, do trato urinário e cavidade abdominal, durante todo o período neutropênico em pacientes com defesas orgânicas debilitadas, máximo de 2 meses nos casos de osteomielite, 7 a 14 dias em todas as outras infecções. Nas infecções estreptocócicas, o tratamento deve durar pelo menos 10 dias, pelo risco de complicações posteriores.
As infecções causadas por *Chlamydia spp.* também devem ser tratadas durante um período mínimo de 10 dias. Antraz (após exposição) em adultos e crianças: a duração total do tratamento para exposição ao antraz por inalação (após exposição) com ciprofloxacino é de 60 dias.
Crianças e Adolescentes

Nos casos de exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes pediátricos com idade entre 5 e 17 anos, a duração do tratamento deve ser de 10 a 14 dias.

Posologia

Salvo prescrição médica contrária, recomendam-se as seguintes doses:

Adultos

Dose diária recomendada de ciprofloxacino oral em adultos

Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do micro-organismo): 1 comprimido de 250 mg ou 500 mg 2 vezes ao dia.

Infecções do trato urinário

- Aguda, não complicada: 1 comprimido de 250 mg 2 vezes ao dia.
- Cistite em mulheres (antes da menopausa): dose única de 250 mg.
- Complicada: 1 comprimido de 250 mg a 500 mg 2 vezes ao dia.

Gonorreia

- Extragenital: dose única de 250 mg.
- Aguda, não complicada: dose única de 250 mg.

Diarreia: 1 comprimido de 500 mg 1 a 2 vezes ao dia.

Outras infecções (vide indicações): 1 comprimido de 250 mg ou 500 mg 2 vezes ao dia.

Infecções graves, com risco para a vida: principalmente quando causadas por *Pseudomonas, Staphylococcus* ou *Streptococcus.*

- Pneumonia estreptocócica: 750 mg 2 vezes ao dia.
- Infecções recorrentes em fibrose cística: 750 mg 2 vezes ao dia.
- Infecções ósseas e das articulações: 750 mg 2 vezes ao dia.
- Septicemia e peritonite: 750 mg 2 vezes ao dia.

Crianças e Adolescentes

Fibrose cística

Dados clínicos e farmacocinéticos dão suporte ao uso de ciprofloxacino em pacientes pediátricos com fibrose cística (idade entre 5 e 17 anos) e com exacerbação pulmonar aguda associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, na dose oral de 20 mg de ciprofloxacino/kg de peso corporal, duas vezes por dia (dose máxima diária de 1.500 mg de ciprofloxacino).

Antraz por inalação (após exposição) em Adultos e Crianças

Adultos: administração oral, 500 mg de ciprofloxacino, duas vezes por dia.

Crianças: administração oral, 15 mg de ciprofloxacino/Kg de peso corporal, duas vezes por dia. Não se deve exceder o teto máximo de 500 mg por dose (dose diária máxima: 1000 mg). A administração do medicamento deve começar o mais rapidamente possível após suspeita ou confirmação de exposição.

Informações adicionais para populações especiais

Idosos: os pacientes idosos devem receber doses tão reduzidas quanto possíveis, dependendo da gravidade da doença e da depuração de creatinina (vide **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**).

Posologia na insuficiência renal ou hepática

Adultos

Pacientes com insuficiência renal: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de cloridrato de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg/dia. Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária deste medicamento por via oral deverá ser de 500 mg/dia.

Pacientes com insuficiência renal em hemodiálise: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1.000 mg. Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 500 mg, nos dias de diálise, após o procedimento.

Pacientes com insuficiência renal em diálise peritonial ambulatorial contínua (DPAC): a dose diária máxima de ciprofloxacino deve ser de 500 mg (1 comprimido revestido de 500 mg).

Pacientes com insuficiência hepática: não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal e hepática: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg. Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 500 mg.

Crianças

Doses em crianças com função renal e/ou hepática alteradas não foram estudadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relatadas com base em todos os estudos clínicos com ciprofloxacino (oral e parenteral) classificadas por categoria de frequência segundo CIOMS III estão listadas abaixo (total n = 51.621). As frequências das reações adversas relatadas com este medicamento estão resumidas na tabela abaixo. Dentro dos grupos de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Frequências são 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 rara (≤ 1/10.000). As reações adversas identificadas apenas durante a observação pós-comercialização e, para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como "Frequência desconhecida".

Infecções e infestações - Reações incomuns: superinfecções micóticas.
Reações raras: colite associada a antibiótico (muito raramente com possível evolução fatal).

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático - Reações incomuns: eosinofilia. Reações raras: leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitose, trombocitopenia e plaquetose. Reações muito raras: anemia hemolítica, agranulocitose, pancitopenia (com risco para a vida) e depressão da medula óssea (com risco para a vida).

Distúrbios do sistema imunológico - Reações raras: reação alérgica e edema alérgico/angioedema. Reações muito raras: reação anafilática, choque anafilático (com risco para a vida) e reações similares à doença do soro.

Distúrbios metabólicos e nutricionais - Reações incomuns: apetite e ingestão de alimentos diminuídos. Reações Raras: hiperglicemia e hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos -Reações incomuns: hiperatividade psicomotora/agitação. Reações raras: confusão e desorientação, reação de ansiedade, sonhos anormais, depressão (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo como ideias/pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou suicídio) e alucinações. Reações muito raras: reações psicóticas (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo como ideias/pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou suicídio).

Distúrbios do sistema nervoso - Reações incomuns: cefaleia, tontura, distúrbios do sono e alterações do paladar. Reações raras: parestesia e disestesia, hipoestesia, tremores, convulsões (incluindo estado epilético) e vertigem. Reações muito raras: enxaqueca, transtornos da coordenação, alterações do olfato, hiperestesia e hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral). Frequência desconhecida: neuropatia periférica e polineuropatia.

Distúrbios visuais -Reações raras: distúrbios visuais. Reações muito raras: distorção visual das cores.

Distúrbios da audição e labirinto -Reações raras: zumbido e perda da audição. Reações muito raras: alteração da audição.

Distúrbios cardíacos - Reações raras: taquicardia. Frequência desconhecida: prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, "torsades de pointes"*.

Distúrbios vasculares - Reações raras: vasodilatação, hipotensão e síncope. Reações muito raras: vasculite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos - Reações raras: dispneia (incluindo condições asmáticas).

Distúrbios gastrintestinais - Reações comuns: náusea e diarreia. Reações incomuns: vômito, dores gastrintestinais e abdominais, dispepsia e flatulência. Reações muito raras: pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares -Reações incomuns: aumento das transaminases e aumento da bilirrubina. Reações raras: disfunção hepática, icterícia e hepatite (não infecciosa). Reações muito raras: necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco para a vida).

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos -Reações incomuns: *rash* cutâneo, prurido e urticária. Reações raras: reações de fotossensibilidade e vesículas. Reações muito raras: petéquias, eritema multiforme, eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente com risco para a vida) e necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com risco para a vida). Frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculoesquelético - Reações incomuns: artralgia. Reações raras: mialgia, artrite, aumento do tônus muscular e cãibras. Reações muito raras: fraqueza muscular, tendinite, ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) e exacerbação dos sintomas de miastenia grave.

Distúrbios renais e urinários - Reações incomuns: disfunção renal. Reações raras: insuficiência renal, hematúria, cristalúria e nefrite túbulo intersticial.

Distúrbios gerais -Reações incomuns: dor inespecífica, mal-estar geral e febre. Reações raras: edema e sudorese (hiperidrose).
Reações muito raras: alteração da marcha.

Investigações - Reações incomuns: aumento da fosfatase alcalina no sangue. Reações raras: nível anormal de protrombina e aumento da amilase. Frequência desconhecidas: aumento da razão normalizada internacional (RNI) (em pacientes tratados com antagonistas de vitamina K). *Estas reações foram relatadas durante o período de observação pós-comercialização e foram observadas predominantemente entre pacientes com mais fatores de risco para prolongamento do intervalo QT. As seguintes reações adversas tiveram categoria de frequência mais elevada nos subgrupos de pacientes recebendo tratamento intravenoso ou sequencial. (**Intravenoso para oral).** Comum: vômito, aumento transitório das transaminases, *rash* cutâneo. Incomum: trombocitopenia, plaquetose, confusão e desorientação, alucinações, parestesia,

disestesia, convulsão, vertigem, distúrbios visuais, perda de audição, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, alteração hepática transitória, icterícia, insuficiência renal, edema. Raras: pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.
Crianças - A incidência de artropatia, mencionada acima, refere-se a dados coletados em estudos com adultos. Em crianças, artropatia é relatada frequentemente (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
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.

10. SUPERDOSE
Em casos de superdose oral aguda, tem-se registrado ocorrência de toxicidade renal reversível. Além das medidas habituais de emergência, recomenda-se monitorar a função renal, incluindo pH urinário e acidez, se necessário, para prevenir cristalúria. Os pacientes devem ser mantidos bem hidratados. Antiácidos contendo cálcio ou magnésio podem reduzir a absorção de ciprofloxacino na superdose. Apenas uma pequena quantidade do ciprofloxacino (menos de 10%) é eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0150
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

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

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

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

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	16/09/2016	2291961/16-9	16/09/2016	10520 – GENÉRICO – Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. DVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
29/9/2014	8552602/01-4	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.

Hyclin®

fosfato de clindamicina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia

150 mg/mL

HYCLIN®
fosfato de clindamicina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

HYPOFARMA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Solução injetável 150 mg/mL
Cartucho com 01 ampola de vidro transparente com 4 mL
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 4 mL

USO INTRAVENOSO/INTRAMUSCULAR (IV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
fosfato de clindamicina .....178,242* mg
(*equivalente a 150 mg de clindamicina base)
Veículo: álcool benzílico, edetato dissódico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Hyclin® solução injetável é um antibiótico indicado no tratamento de diversas infecções, entre as quais incluem:
• infecções do trato respiratório superior (nariz, faringe laringe e traqueia) e inferior (brônquios, pulmões) como empiema (presença de pus entre as membranas que envolvem os pulmões), pneumonia anaeróbica (pneumonia por uma bactéria específica) e abscessos pulmonares (acúmulo de pus nos pulmões);
• septicemia bacteriana (disseminação de bactérias pelo sangue a partir de uma infecção em determinado local);
• infecções de pele e partes moles, (infecção da pele e tecidos próximos como gordura);
• infecções intra-abdominais, de abdome, como peritonite (infecção da membrana que envolve os órgãos internos abdominais) e abscesso intra-abdominal (acúmulo de pus dentro da cavidade do abdome); infecções da pelve (região inferior do abdome) e do trato genital feminino (útero, trompas, ovário e vagina) como endometrite (infecção de uma das camadas de tecido que forma o útero), abscessos tubo- ovarianos não gonocócicos (acúmulo de pus dentro das trompas uterinas e do ovário causadas por bactérias diferentes da *Neisseria gonorrhea*e), celulite pélvica (infecção da pele e dos tecidos abaixo dela na região pélvica e infecção vaginal após cirurgias) e infecções dentárias.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Hyclin® é um antibiótico inibidor da síntese proteica bacteriana, ele impede que as bactérias produzam proteínas que são à base do seu crescimento e reprodução, ou seja, incapacita a bactéria de crescer e se multiplicar.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hyclin® não deve ser usado caso você já tenha apresentado hipersensibilidade, alergia ou reação alérgica à clindamicina, à lincomicina ou a qualquer componente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com antibióticos altera a flora normal do cólon, altera o equilíbrio entre as bactérias presentes normalmente no intestino grosso, resultando em um crescimento excessivo de determinadas bactérias. Há relatos de que diarreia associada à *C. difficile* pode ocorrer em até dois meses após a administração de antibióticos; portanto, o médico deve ter cuidado na avaliação de seu histórico clínico e acompanhá-lo após o tratamento.

Colite pseudomembranosa (infecção do intestino por bactéria da espécie *C. difficile*) foi relatada em associação a quase todos agentes antibióticos, inclusive clindamicina, fosfato de clindamicina, e pode variar, em gravidade, de leve a risco de morte. Portanto, é importante que o médico considere esse diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia (aumento no número e na quantidade de fezes eliminadas diariamente) após a administração de antibióticos. Casos leves de colite pseudomembranosa geralmente melhoram com a interrupção do uso do medicamento.

Hyclin® não deve ser utilizado no tratamento da meningite (infecção das meninges, membrana que envolve o cérebro e a medula espinal), pois não penetra adequadamente no líquido cefalorraquidiano (líquido que preenche o espaço entre as meninges e o cérebro e a medula).

Durante o tratamento prolongado, devem ser realizados testes periódicos de função hepática (do fígado) e renal (do rim).

O uso de Hyclin® pode resultar em proliferação de micro-organismos não susceptíveis, não sensíveis ao antibiótico, particularmente as leveduras.

Hyclin® não deve ser injetado em *bolus* (em uma aplicação rápida) por via intravenosa sem ser diluído, mas sim posto em infusão por, pelo menos, 10 – 60 minutos.

"Este medicamento não é recomendado para uso em neonatos (até 4 semanas de idade). O uso deste medicamento em pacientes menores de 3 anos de idade deve ser avaliado pelo profissional de saúde."

Uso durante a Gravidez

Hyclin® atravessa a placenta em humanos, portanto deve ser utilizado na gravidez apenas se claramente necessário.

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 e devido aos potenciais efeitos adversos em neonatos, clindamicina não deve ser utilizada em mulheres que estão amamentando.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de Hyclin® na habilidade de dirigir ou operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado.

Interações Medicamentosas

Sempre avise ao seu médico todas as medicações que você toma quando ele for prescrever uma medicação nova. O médico precisa avaliar se as medicações reagem entre si alterando a sua ação, ou da outra; isso se chama interação medicamentosa.

Hyclin® pode interagir com outros medicamentos, como eritromicina e medicamentos bloqueadores neuromusculares.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Manter em sua embalagem original, e conservar em temperatura ambiente entre (15ºC e 30ºC). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide 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.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a ligeiramente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uso em Adultos

Via parenteral (administração IM = Intramuscular ou IV = Intravenosa): para infecções intra-abdominais, infecções da pelve e outras complicações ou infecções graves, a dose usual diária de Hyclin® é 2.400 – 2.700 mg em 2, 3 ou 4 doses iguais. Infecções mais moderadas causadas por micro-organismos sensíveis podem responder com 1.200 – 1.800 mg por dia, em 3 ou 4 doses iguais.
Doses diárias maiores que 4.800 mg 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 = Intramuscular ou IV = Intravenosa): 20 – 40 mg/kg por dia em 3 ou 4 doses iguais.

Uso em Pacientes Idosos

Estudos com fosfato de clindamicina mostraram que não há diferenças importantes entre pacientes jovens e idosos com a função hepática (do fígado) normal e função renal (do rim) normal (ajustado pela idade), após administração oral ou intravenosa. Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes idosos com a função hepática normal e função renal normal (ajustado pela idade).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal e Hepática

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência (falência) renal e hepática.

Doses em Indicações Específicas

Tratamento de infecções por estreptococo beta-hemolítico: Consulte as recomendações de dosagem "Uso em Adultos e Crianças". Em infecções por estreptococos beta-hemolíticos (bactéria específica), o tratamento deve ser mantido por pelo menos 10 dias.

Tratamento intra-hospitalar de doença inflamatória pélvica: em doença inflamatória pélvica (DIP), infecção ou inflamação dos órgãos presentes na região inferior do abdome (útero, trompas, ovário), o tratamento deve ser iniciado com 900 mg de fosfato de clindamicina, por via intravenosa a cada 8 horas. O tratamento IV 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 fosfato de clindamicina por via oral, administrando-se 450 – 600 mg a cada 6 horas até completar 10 – 14 dias de tratamento total.
O Hyclin® será preparado e administrado por um médico ou por um profissional de saúde especializado.
As instruções para administração, reconstituição, diluição e infusão estão disponibilizadas na parte destinada aos Profissionais de Saúde, pois somente um médico ou um profissional de saúde especializado poderá preparar e administrar a medicação.
O fosfato de clindamicina em infusão, é incompatível (ou seja, não deve ser infundido junto) com: ampicilina sódica, fenitoína sódica, barbitúricos, aminofilina, gluconato de cálcio, sulfato de magnésio, ceftriaxona sódica e ciprofloxacino.
Não foi demonstrada incompatibilidade com os antibióticos cefalotina, cenamicina, gentamicina, penicilina ou carbenicilina.

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como este é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
As categorias de frequência são definidas como: muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).
Foram relatadas as seguintes reações adversas:
Infecções e Infestações:
Comum: colite pseudomembranosa (infecção do intestino por bactéria da espécie *C. dificille*).
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático:
Incomuns: eosinofilia (aumento de um tipo de células de defesa no sangue: eosinófilo).
Desconhecidas: agranulocitose (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: granulócitos), leucopenia (redução de células de defesa no sangue), neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos), e trombocitopenia (diminuição de um tipo de células de coagulação do sangue: plaquetas).
Distúrbios do sistema imunológico:
Desconhecidas: reações anafiláticas (reação alérgica que pode levar à incapacidade de respirar), reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (reação adversa a medicamentos caracterizada por erupção cutânea grave, febre, aumento de gânglios, hepatite e anormalidades nas células do sangue).
Distúrbios do sistema nervoso:
Incomum: disgeusia (alteração do paladar).
Distúrbios Cardíacos:
Incomum: parada cardiorrespiratória, hipotensão (pressão baixa).
Distúrbios vasculares:
Comum: tromboflebite (inflamação da veia).
Distúrbios gastrintestinais:
Comuns: diarreia (aumento no número e na quantidade de fezes eliminadas diariamente), dor abdominal.
Incomuns: náusea (enjoo), vômito.
Distúrbios hepatobiliares:
Comum: foram observadas anormalidades em testes de função hepática (alterações dos testes laboratoriais que avaliam a função do fígado).
Desconhecida: icterícia (pele amarelada devido à deposição de substâncias biliares).
Distúrbios na pele ou no tecido subcutâneo:
Comum: *rash* maculopapular (erupções de pele).
Incomum: urticária (reação alérgica).
Raras: eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo), prurido (coceira).
Desconhecidas: necrose epidérmica tóxica (descamação grave da camada superior da pele), síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas), dermatite esfoliativa (descamação da pele), dermatite bolhosa (erupções da pele avermelhadas com pequenas bolhas), *rash* morbiliforme (erupções da pele não elevadas e avermelhadas), infecção vaginal (inflamação vaginal), pustulose exantemática generalizada aguda (aparecimento repentino de pústulas – pequenas bolhas com pus – sobre região de pele avermelhada acompanhada de febre e aumento da quantidade de leucócitos – tipo de célula branca de defesa – no sangue).
Distúrbios Gerais e condições do local de administração:
Incomum: dor e abcesso.
Desconhecida: irritação no local da injeção.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdose, hemodiálise e diálise peritoneal (filtração do sangue realizada artificialmente) não são meios eficazes para a eliminação da clindamicina do sangue.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0387.0036

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

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

SAC 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração 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**
13/11/2013	954873/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 47/2009 e à bula padrão.	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
07/01/2015	0010221/15-1	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Alteração de todo o texto da bula de acordo com o novo modelo de bula padrão.	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
18/11/2015	10062621/59	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	____	____	____	____	-Alteração dos dizeres legais e adequação a formatação. Alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade (RDC58/2014) -Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
21/06/2018	0499484/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Atualização do texto de bula em conformidade com o medicamento referência	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL

09/01/2019	0019221/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Adequação do texto de bula – correções ortográficas	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
18/11/2019	3175035/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Adaptação da frase para de eventos adversos ao sistema Notivisa, conforme solicitação CRMEC	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
10/12/2020	4371152/20-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2020	4371152/20-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2020	Alteração Bula Profissional	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
16/03/2021	1021192/21-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Alteração dos Dizeres Legais.	VP/VPS	Solução injetável 150 mg/mL
17/06/2021	2343502/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2021	2343502/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2021	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 19/03/2021	VP/VPS	150MG/ML SOL INJ CT AMP VD INC X 4ML 150MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 4ML
19/11/2021	4587018/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2021	4587018/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2021	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 24/08/2021	VP/VPS	150MG/ML SOL INJ CT AMP VD INC X 4ML 150MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 4ML

16/02/2022	*Será gerado após peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2022	*Será gerado após peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2022	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 19/11/2021	VP/VPS	150MG/ML SOL INJ CT AMP VD INC X 4ML 150MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 4ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HYCLIN

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	25000.035863/9734	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	17/07/2000
Nome Comercial	HYCLIN	**Registro**	103870036	**Vencimento do registro**	07/2025
Princípio Ativo	FOSFATO DE CLINDAMICINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	150MG/ML SOL INJ CT AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA	1038700360010	SOLUÇAO INJETAVEL	17/07/2000	24 meses

Princípio Ativo	FOSFATO DE CLINDAMICINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/SUBCUTÂNEO 1

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	150MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 4 ML ATIVA	1038700360029	SOLUÇAO INJETAVEL	17/07/2000	24 meses

Princípio Ativo	FOSFATO DE CLINDAMICINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/SUBCUTÂNEO 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Cloridrato de Dobutamina

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	25351.072824/2006-26	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	22/05/2006
Nome Comercial	Cloridrato de Dobutamina	**Registro**	103870057	**Vencimento do registro**	05/2026
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DOBUTAMINA			**Medicamento de referência**	Dobutrex
Classe Terapêutica	MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO			**ATC**	MEDICAMENTOS C/ ACAO NO MIOCARDIO
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	12,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB 20 ML ATIVA	1038700570015	SOLUÇAO INJETAVEL	22/05/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DOBUTAMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAVENOSA

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	-
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

cloridrato de dobutamina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

12,5 mg/mL

cloridrato de dobutamina

Medicamento genérico Lei Nº. 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

cloridrato de dobutamina 250 mg/20 mL: cada ampola contém cloridrato de dobutamina equivalente a 250 mg de dobutamina na forma de solução injetável. Embalagem com 10 ampolas de 20 mL

VIA INTRAVENOSA, exclusivamente por **INFUSÃO INTRAVENOSA**
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
cloridrato de dobutamina: 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.

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 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 um a 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 arteria l, 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.

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.

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). Este produto 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.

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: solução límpida e incolor a ligeiramente amarelo. (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.

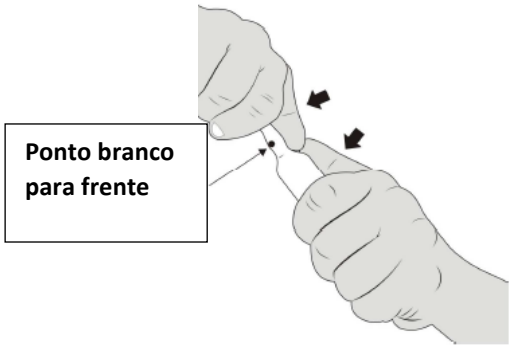
TABELA 1 - Velocidade de infusão em função da concentração e da dose deseja da de dobutamina

dobutamina (solução injetável)	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 0,45%; Glicose 5% em Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 10%; ringer lactato; glicose 5% em ringer lactato ou lactato de sódio.
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.
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 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.

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 emese ou lavagem; deve-se considerar a 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 JÁ, 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 dobutami ne 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.

DIZERES LEGAIS
MS 1.0387.0057
Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade
CRF – MG 13603

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

Indústria Brasileira
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/10/2015	08940661/55	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	-Alteração dos dizeres legais; - Adequação a bula padrão- RDC 47/09 Submissao eletronica para disponibilizacao do texto de bula no Bulario eletronico da ANVISA.	VPS	12,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB 20 ML (EMB HOSP)
22/05/2018	*NA será gerado após a presente transação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 03/03/2016	VPS	12,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB 20 ML

LABCAÍNA GELEIA 2%

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Geleia

20 mg/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LABCAÍNA GELEIA 2%
cloridrato de lidocaína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Geleia estéril 20 mg/g em embalagens com 1 ou 100 bisnagas contendo 30 g.

VIA URETRAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS (vide POSOLOGIA)

COMPOSIÇÃO
Cada grama de geleia contém:
cloridrato de lidocaína ..... 20 mg*
*equivalente a 16,26 mg de lidocaína
Excipientes q.s.p. .....1 g
(hipromelose, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
LABCAÍNA geleia 2% é indicada 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 10 ml 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
LABCAÍNA geleia 2% 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 amina 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 Sistema Cardiovascular e Sistema 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 10 h) 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 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 6,0 mcg 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
LABCAÍNA geleia 2% é contraindicada:
- 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 à 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. LABCAÍNA geleia 2% deve ser usada 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.

LABCAÍNA geleia 2% 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.

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 malformações 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

LABCAÍNA geleia 2% deve ser conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).
LABCAÍNA geleia 2% 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.
Como a geleia é estéril, deve ser utilizada apenas uma vez.
Características físicas: geleia transparente isenta 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

LABCAÍNA geleia 2% deve ser administrada por via uretral.
Como para qualquer anestésico local, as reações e complicações são evitadas utilizando-se a menor dose eficaz.
LABCAÍNA geleia 2% proporciona anestesia imediata e profunda das mucosas, fornecendo anestesia efetiva de longa duração (aproximadamente 20 - 30 minutos). 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 800 mg, são razoavelmente baixas e inferiores aos níveis tóxicos.
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 6 mg/kg.
Crianças com mais de 12 anos de idade 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 3-5 g 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:

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.

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.

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.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0056

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661

PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

LABCAÍNA POMADA 5%

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Pomada

50 mg/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LABCAÍNA POMADA 5%

Lidocaína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pomada 50 mg/g em embalagem com 100 bisnagas contendo 25 g.

USO TÓPICO SOBRE MUCOSA E PELE
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS (vide POSOLOGIA)

COMPOSIÇÃO

Cada grama de pomada contém:
lidocaína ..... 50 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 g
(propilenoglicol e macrogol).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LABCAÍNA pomada é indicada como anestésico tópico para:

- Alívio da dor durante exame e instrumentação, por exemplo, proctoscopia, sigmoidoscopia, cistoscopia, intubação endotraqueal.
- Odontologia: anestesia superficial da gengiva antes da injeção de anestésicos e remoção de tártaro.
- Anestesia de mucosas, como por exemplo, nos casos de hemorroidas e fissuras.
- Alívio temporário da dor associada a queimaduras leves e abrasões da pele (ex.: queimadura de sol, herpes zoster e labial, prurido, rachadura de seios, picada de inseto).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Östman PL e White PF, no capítulo sobre Anestesia Ambulatorial, citam dentre vários outros, a hemorroidectomia, restaurações dentárias e revisão de escaras como procedimentos ambulatoriais, sendo que algumas vezes é necessária a suplementação anestésica ou analgesia nos mesmos, podendo estar indicada a utilização de técnicas de anestesia tópica. Dentre as drogas que podem ser utilizadas, os autores indicam como exemplo os cremes e aerossóis de lidocaína (ÖSTMAN PL e WHITE PF- *Outpatient Anesthesia. Anesthesia Fourth Edition*-Ronald D Miller editor 1994; 69 (2): 2214, 2234).

Kuo MJ *et al.* realizaram um estudo prospectivo randomizado sobre o uso e eficácia da lidocaína na forma pomada 5% em comparação com o uso de vaselina no tratamento da dor causada pelo uso de tampão nasal pós-cirurgia septal. Os pacientes foram avaliados através da escala analógica visual de dor: os resultados demonstraram que o uso de lidocaína diminuiu significativamente a dor nas primeiras 3 horas ($P < 0,05$), sendo que nas 6 horas seguintes e na remoção do tampão ocorreu uma diminuição importante da dor, mas não significativa. Os autores concluem que o uso tópico de lidocaína na forma pomada é seguro e alivia a dor pós-operatória causada pelo tampão nasal (KUO MJ *et al.* Clin Otolaryngol 1995; 20(4): 357-9).

Zolnoun DA *et al.*, realizaram um estudo envolvendo o uso de pomada de lidocaína 5% no tratamento de vestibulite vulvar, avaliando através de uma escala analógica visual de dor a diminuição da dor ao coito. Os resultados demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa, após o tratamento, no alívio

da dor (P< 0,001) e uma habilidade maior para o coito (P= 0,02). Os autores consideraram a possibilidade de que este tratamento também beneficiaria as pacientes com cistite intersticial ou outros acometimentos da vulva. Entretanto, é possível a conclusão de que o uso noturno de pomada de lidocaína 5% a longo prazo mostra-se promissor no tratamento da vestibulite vulvar (ZOLNOUN DA *et al. Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 84-7).

Lidocaína pomada demonstrou ser eficaz em estudos controlados como anestésico tópico de mucosas para procedimentos relacionados com dores em adultos e crianças. O início da anestesia em mucosa oral ocorre entre 0,5 e 2 minutos. Estudos controlados também demonstraram a sua eficácia como analgésico pós-operatório em odontologia.

Lidocaína pomada reduz significativamente a dor resultante de aplicação de agulha na mucosa oral (YAACOB HB *et al.* Sing Dent J 1981;6(2):55).

Lidocaína pomada quando aplicada na dobra bucal inferior produz um alto grau de anestesia da mucosa para a inserção de agulhas (HOLST, A. *et al*. Swed Dent. J. 1985; 9:185).

Lidocaína pomada aplicada na dobra da mucosa bucal reduz significativamente (p < 0,05) a pontuação da escala de analógica visual de dor resultante da inserção de agulhas versus placebo (ROSIVACK, RG *et al. Anesth Prog*. 1990;37:290).

Lidocaína pomada 5% aplicada bilateralmente no sulco bucal das regiões dos pré-molares superiores, por dois minutos, reduz significativamente as pontuações da escala analógica visual de dor, quando comparada com placebo (VICKERS ER *et al.* Aust Dent J. 1992;37(4):267).

Lidocaína pomada 5% diminui a dor resultante da inserção de agulhas na mucosa oral em crianças entre 7 e 12 anos (HOWITT JW et al. N Y State Dent J. 1972;38:549).

Lidocaína pomada 5% reduz a dor relacionada a injeções de bloqueadores anestésicos em crianças entre 3 e 6 anos (CARREL R *et al*. *Anesth Prog*. 1974; 21(5):126).

Lidocaína pomada 5% promove a anestesia local para procedimentos no sulco gengival (DONALDSON, D *et al. Anesth Prog* 1995;42(1):7).

Após a extração dental, especialmente a remoção dos terceiros molares, pode ocorrer dor severa resultante da osteíte alveolar. Lidocaína pomada 2,5% e clorexidina reduzem significativamente o número de dias de dor severa que requer tratamento com analgésicos narcóticos (GARIBALDI, JA *et al.* J Calif Dent Assoc 1995;23(4):71).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A lidocaína é absorvida após a aplicação da LABCAÍNA pomada nas mucosas e pele danificadas. É inativa quando aplicada à pele íntegra. A absorção ocorre mais rapidamente após administração intratraqueal. O início de ação é entre 0,5 a 5 minutos em mucosas.

A lidocaína, como outros anestésicos locais, causa bloqueio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas através da prevenção 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 do 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 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, eventualmente, parada cardíaca.

A lidocaína na forma de pomada diminui significativamente a dor de injeções dentais quando comparado ao placebo. A lidocaína pomada aplicada ao tubo endotraqueal antes da intubação, diminui a ocorrência de dor de garganta pós-operatória. Estudos controlados demonstram sua eficácia como um analgésico pós-operatório em odontologia, em otorrinolaringologia e depois de circuncisão.

Além do seu efeito de anestesia local, a lidocaína tem propriedades antibacteriana e antivirótica em concentrações acima de 0,5 a 2%, dependendo das espécies. A lidocaína em concentrações de 1 a 4% induz uma inibição concentração-dependente de crescimento, geralmente em uma variedade de patógenos encontrada em infecções de ferida, como *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A maior sensibilidade é mostrada através de organismos gram-negativos. A lidocaína em concentrações de 2 - a 4% inibe o

crescimento de um número de *S. aureus* meticilina-resistente e *Enterococci* vancomicina-resistente de cepas isoladas.

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 por causa da biotransformação no fígado.

Após a inserção de um tubo endotraqueal lubrificado com em média de 1,26 g (0,49 - 2,45) de lidocaína pomada em pacientes entre 18 e 80 anos, o pico médio de concentração plasmática de lidocaína foi 0,45 (0,2 - 0,9) mcg/mL e normalmente foi observado dentro de 15 minutos. Um aumento de dose de 1 g de pomada resultou em um aumento em média da concentração plasmática de 0,22 mcg/mL.

A ligação da lidocaína às proteínas plasmáticas é dependente da concentração, e a fração de ligação diminui com o aumento da concentração. Nas concentrações de 1 a 4 mcg de base livre por mL, 60 a 80% da lidocaína é ligada a proteínas. A ligação é também dependente da concentração plasmática de alfa-1- glicoproteína ácida.

A lidocaína atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária, presumivelmente por difusão passiva.

A lidocaína é rapidamente metabolizada no fígado e os metabólitos e fármaco inalterado são excretados pelos rins. A biotransformação inclui N-desalquilação oxidativa, hidroxilação cíclica, clivagem da ligação amídica e conjugação. N-desalquilação, uma via principal de biotransformação, produz os metabólitos monoetilglicinexilidida e glicinexilidida. As ações farmacológicas/toxicológicas destes metabólitos são semelhantes, mas menos potentes do que aqueles da lidocaína. Aproximadamente 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de vários metabólitos, e menos do que 10% é excretado inalterado. O metabólito primário na urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

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 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 plasmáticos superiores a 6,0 mcg de base livre por mL.

Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade observada após altas doses de lidocaína em estudos com animais consiste em efeitos no Sistema Nervoso Central e Sistema Cardiovascular. Em estudos de toxicidade reprodutiva nenhuma relação do fármaco com efeitos adversos 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 terapêutico 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 de genotoxicidade. O metabólito 2,6-xilidina mostrou ter potencial carcinogênico em estudos toxicológicos pré-clínicos avaliando exposição crônica. Avaliações de risco comparando a exposição humana máxima calculada a partir do uso intermitente da lidocaína, com a exposição usada em estudos pré-clínicos, indicam uma ampla margem de segurança para o uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos anestésicos locais do tipo amida ou aos outros componentes da fórmula.

LABCAÍNA pomada não deve ser aplicada nos olhos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doses excessivas de lidocaína ou pequenos intervalos entre as doses podem resultar em níveis plasmáticos altos de

lidocaína e reações adversas graves. Os pacientes devem ser instruídos a aderir estritamente à posologia indicada. O controle de reações adversas graves pode requerer o uso de aparelho ressuscitador, oxigênio e outros fármacos ressuscitadores (**ver item 10. Superdose**).
As doses deverão ser adequadas de acordo com o peso e condição fisiológica em pacientes debilitados ou com doenças agudas, com mucosa traumatizada, pacientes com sepse, doença hepática grave ou insuficiência cardíaca, e crianças com mais de 12 anos de idade que pesam menos que 25 kg.
A absorção da lidocaína através de superfícies e mucosas feridas é relativamente alta, especialmente na árvore brônquica. Isto deverá ser levado em consideração especialmente quando a pomada for utilizada em crianças no tratamento de grandes áreas. LABCAÍNA pomada deve ser utilizada com cuidado em pacientes com lesões em mucosas.
Pacientes tratados com fármacos antiarrítmicos classe III (ex.: amiodarona) devem ser monitorados de perto e o monitoramento do ECG deve ser considerado, uma vez que os efeitos cardíacos podem ser aditivos.
Quando LABCAÍNA pomada é usada na boca ou região da garganta, o paciente deve estar ciente que a aplicação do anestésico tópico pode prejudicar a deglutição e, portanto, intensificar o perigo de aspiração. O entorpecimento da língua ou mucosa da boca pode aumentar o perigo de trauma por mordida.
Outros locais de administração não recomendados devem ser evitados devido aos efeitos indesejáveis desconhecidos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: dependendo da dose, os anestésicos locais podem ter um pequeno efeito na função mental e na coordenação, até mesmo na ausência de toxicidade evidente do Sistema Nervoso Central e pode prejudicar temporariamente a locomoção e a agilidade. Nas doses recomendadas é pouco provável que ocorram reações adversas no SNC.

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 a lidocaína tem sido administrada a um grande número de mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. Não foram relatados distúrbios específicos do processo reprodutivo, como por exemplo, uma maior incidência de malformações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos ao feto.
Como outros anestésicos locais, a lidocaína pode ser excretada pelo leite materno, porém em pequenas quantidades de tal modo que, geralmente, não há riscos para a criança quando utilizada nas doses terapêuticas.
O uso de LABCAÍNA pomada não é recomendado em crianças menores de 5 anos de idade. O uso também não é recomendado em crianças com menos de 20 kg de peso.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando a lidocaína é usada em altas doses, deve-se considerar o risco adicional de toxicidade sistêmica em pacientes recebendo outros anestésicos locais ou agentes relacionados estruturalmente com anestésicos locais, por exemplo, antiarrítmicos como a mexiletina e tocainida.
Estudos de interações específicas com lidocaína e fármacos antiarrítmicos classe III (ex.: amiodarona) não foram realizados, porém deve-se ter cuidado quando tratar o paciente (**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 (ex.: LABCAÍNA pomada) nas doses recomendadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LABCAÍNA pomada deve ser conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

LABCAÍNA pomada 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. Após aberta a

bisnaga, o medicamento é válido por 3 meses, mantido em sua embalagem original.

Características físicas: pomada branca a acinzentada, isenta 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 Modo de usar

A pomada é de aplicação tópica de mucosa e pele.

Deverá ser aplicada em uma fina camada para que se tenha o controle adequado dos sintomas. Recomenda-se o uso de um chumaço de gaze estéril nas aplicações em tecidos danificados ou queimados. Nos exames endoscópicos, deve-se aplicar a pomada no tubo antes da introdução.

Em odontologia, deve-se secar a mucosa antes da aplicação. Espere 2 - 3 minutos para a ação anestésica tornar-se efetiva.

Nos seios, deve-se aplicar a pomada sobre um pequeno pedaço de gaze. A pomada deve ser retirada mediante lavagem antes da próxima amamentação.

Não deve ser aplicada nos olhos.

Posologia Adultos:

A lidocaína pomada é absorvida após aplicação em mucosas ou pele danificada, mas provavelmente em extensão mínima quando aplicada à pele intacta. A absorção ocorre mais rapidamente após administração intratraqueal. Após administração tópica da LABCAÍNA pomada na mucosa oral, o início de ação ocorre dentro de 30 segundos a 2 minutos. O início de ação na mucosa genital e anorretal ocorre dentro de 5 minutos.

A duração da analgesia para dor de feridas de queimaduras é de cerca de 4 horas. A aplicação da pomada com uma gaze pode providenciar uma liberação lenta e uma ação prolongada nas feridas de queimaduras. Como qualquer anestésico local, a segurança e a 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.

Recomendações e dose única máxima de LABCAÍNA pomada em adultos por tipo de aplicação

Área	Dose recomendada de pomada (g)	Dose recomendada de lidocaína base (mg)	Dose máxima de pomada (g)	Dose máxima de lidocaína base (mg)
Intubação endotraqueal	1-2	50-100	2	100
Procedimentos orais e dentais. Procedimentos retais, ex.: proctoscopia, condições dolorosas, ex.: hemorróidas	1-5	50-250	10	500
Pequenas queimaduras, feridas, abrasões, herpes zoster, picadas de insetos	0,2 - 0,5 g por 10 cm^2	10 - 25 mg por 10 cm^2	10	500

Após a aplicação de uma dose máxima endotraqueal ou nas mucosas, a próxima dose não deve ser aplicada em até 4 horas. Após uma dose máxima aplicada no reto ou em queimaduras, o intervalo mínimo de dose deve ser de 8 horas. Não mais que 20 g de pomada deve ser administrada em um período de 24 horas para adultos sadios.

LABCAÍNA pomada pode ser usada em pacientes idosos sem redução de dose.

LABCAÍNA pomada deve ser usada com cautela em pacientes com mucosas traumatizadas. As doses deverão ser adequadas de acordo com o peso e condições físicas em pacientes debilitados ou intensamente doentes, pacientes com sepse, doença hepática grave ou insuficiência cardíaca, em crianças com mais de 12 anos de idade e menos de 25 kg.

Crianças entre 5 a 12 anos de idade e maiores que 20 kg de peso:

Não há dados disponíveis de concentração plasmática em crianças. Consequentemente, por razões de segurança, em crianças com idade inferior a 12 anos, deve ser assumida 100% de biodisponibilidade após a aplicação nas mucosas e pele danificada e uma dose única não pode exceder 0,1 g de pomada/kg de peso corpóreo (correspondendo a 5 mg de lidocaína/kg de peso corpóreo). O intervalo de dose mínimo em crianças deve ser de 8 horas (**ver item 5. Advertências e Precauções**).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas por ordem decrescente de gravidade:

Toxicidade sistêmica aguda:

As reações adversas sistêmicas são raras e podem resultar de níveis plasmáticos elevados devido a excesso de dose, por rápida absorção ou por hipersensibilidade, idiossincrasia ou 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.

Reações alérgicas:

Reações de natureza alérgica (nos casos mais graves choque anafilático) associadas a anestésicos locais do tipo amino-amida são raras (< 1/1000). As reações são predominantemente de sensibilidade no local de contato e são raramente sistêmicas.

Irritação dérmica:

Produtos tópicos que contêm propilenoglicol podem causar irritação na pele.

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

10. SUPERDOSE

A lidocaína pode causar reações tóxicas agudas se ocorrerem níveis sistêmicos elevados devido à rápida absorção ou superdosagem. Com o uso das doses recomendadas de LABCAÍNA pomada não têm sido relatados efeitos tóxicos. 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 Sistema Nervoso Central.

Os sintomas neurológicos graves (convulsões, depressão do SNC) devem ser tratados sintomaticamente por meio de suporte respiratório e administração de fármacos anticonvulsivantes.

Tratamento da toxicidade aguda

Se convulsões ocorrerem, os objetivos do tratamento são manter a ventilação e oxigenação e dar suporte a circulação.

Deve-se manter a oxigenação e, se necessário, ventilação assistida (máscara e balão ou intubação traqueal). Se as convulsões não pararem espontaneamente em 15-20 segundos, um anticonvulsivante deve ser administrado por via i.v. para facilitar a adequada ventilação e oxigenação.
A tiopentona sódica 1 - 3 mg/kg intravenosa é a primeira escolha. Como alternativa pode-se administrar diazepam 0,1 mg/kg intravenoso, embora sua ação seja lenta.
Convulsões prolongadas podem comprometer a ventilação e a oxigenação dos pacientes. Se isso ocorrer, um relaxante muscular injetável (ex.: succinilcolina 1 mg/kg de peso corpóreo) irá facilitar a ventilação e a ventilação pode ser controlada. Intubação endotraqueal primária pode ser considerada nestas situações. Se for evidente depressão cardiovascular (hipotensão, bradicardia), um simpatomimético ex.: efedrina 5- 10 mg intravenosa deve ser administrada e sua administração pode ser repetida, se necessário, após 2-3 minutos.
Se ocorrer parada circulatória, deve-se instituir imediatamente ressuscitação cardiopulmonar.

Oxigenação ótima ininterrupta, 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.

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.4107.0056

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661

PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

LABCAÍNA GELEIA 2% / LABCAÍNA POMADA 5%

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/09/2022	Não se aplica	**VP/VPS** DIZERES LEGAIS	VPS	Geleia 20mg/g e Pomada 50mg/g
0682640/21-7	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/02/2021	20/02/2021	**VPS** 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Geleia 20mg/g e Pomada 50mg/g
1277136/20-8	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/04/2020	25/04/2020	**VP/ VPS** DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Geleia 20mg/g e Pomada 50mg/g
1505650/17-3	SIMILAR -Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/07/2017	20/07/2020	**VP/ VPS** APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Geleia 20mg/g e Pomada 50mg/g
1365574/16-4	SIMILAR -Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/03/2016	16/03/2016	**VP/ VPS** APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Geleia 20mg/g
0761638/15-4	SIMILAR -Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/08/2015	26/08/2015	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO para adequação à RDC 58/2014 APRESENTAÇÕES	VP / VPS	Geleia 20mg/g e Pomada 50mg/g

0270247/14-9	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2014	09/04/2014	Notificação inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 14/02/2014.	VP / VPS	Geleia 20mg/g e Pomada 50mg/g

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LABCAÍNA

Nome da Empresa Detentora do Registro	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	02.501.297/0001-02	**Autorização**	1.04.107-5
Processo	25351.392200/2005-41	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	02/01/2006
Nome Comercial	LABCAÍNA	**Registro**	141070056	**Vencimento do registro**	01/2026
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA, LIDOCAÍNA			**Medicamento de referência**	XYLOCAÍNA
Classe Terapêutica	ANESTESICOS LOCAIS			**ATC**	ANESTESICOS LOCAIS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG / G POM DERM CT BG AL X 25 G ATIVA	1410700560015	POMADA DERMATOLOGICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	LIDOCAÍNA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG / G POM DERM CT 100 BG AL X 25 G (EMB HOSP) ATIVA	1410700560023	POMADA DERMATOLOGICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	LIDOCAÍNA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG/G GEL TOP CT BG AL X 10 G CANCELADA OU CADUCA	1410700560031	GELEIA TOPICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	URETRAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	20 MG/G GEL TOP CX 100 BG AL X 10 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1410700560041	GELEIA TOPICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	URETRAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG/G GEL TOP CT BG AL X 20 G CANCELADA OU CADUCA	1410700560058	GELEIA TOPICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	URETRAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	20 MG/G GEL TOP CX 100 BG AL X 20 G (EMB HOSP) **CANCELADA OU CADUCA**	1410700560066	GELEIA TOPICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	URETRAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG/G GEL TOP CT BG AL X 30 G ATIVA	1410700560074	GELEIA TOPICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	URETRAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	20 MG/G GEL TOP CX 100 BG AL X 30 G (EMB HOSP) ATIVA	1410700560082	GELEIA TOPICA	02/01/2006	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. **CNPJ:** - 02.501.297/0001-02 **Endereço:** LAGOA DA PRATA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	URETRAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HYPOCAÍNA

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	25001.203812/82	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	08/09/1982
Nome Comercial	HYPOCAÍNA	**Registro**	103870039	**Vencimento do registro**	09/2027
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANESTESICOS LOCAIS			**ATC**	ANESTESICOS LOCAIS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	10 MG/ML SOL INJ CX 50 FA VD INC X 50 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700390017	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	-

Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 5 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700390025	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	10 MG/ML SOL INJ CX 100 FA VD INC X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700390033	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	IMPLANTE OSSEO
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	10 MG/ML SOL INJ CX 100 FA VD INC X 50 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700390041	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-

Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG/ML SOL INJ CX 50 FA VD INC X 50 ML (EMB HOSP) **CANCELADA OU CADUCA**	1038700390051	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	PARENTERAL(INTRAMUSCULAR OU SUBCUTANEA)
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	20 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700390068	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses
Princípio Ativo					
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	-				
Restrição de prescrição	-				
Destinação					
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG/ML SOL INJ CX 100 FA VD INC X 20 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700390076	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses
Princípio Ativo					
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()				

Local de Fabricação	-
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	20 MG/ML SOL INJ CX 100 FA VD INC X 50 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700390084	SOLUÇAO INJETAVEL	25/04/2001	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	20 MG/ML + 0,005 MG/ML SOL INJ CX 25 FA VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700390092	SOLUÇAO INJETAVEL	14/05/2001	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)
Conservação	-
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	10 MG/ML SOL INJ CX 25 FR VD INC X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700390106	SOLUÇAO INJETAVEL	08/09/1982	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	20 MG/ML SOL INJ CX 25 FR VD INC X 20 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1038700390114	SOLUÇAO INJETAVEL	08/09/1982	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAVENOSA

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Hypocaína®

cloridrato de lidocaína + epinefrina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

2% com vasoconstritor

Hypocaína®

cloridrato de lidocaína + epinefrina

APRESENTAÇÃO

Hypocaína® 2% com vasoconstritor
Caixa com 25 frascos-ampola de vidro âmbar de 20 mL

USO PARENTERAL – ANESTESIA LOCORREGIONAL
NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de lidocaína..... 20 mg*
epinefrina ....0,005 mg
excipientes (cloreto de sódio, bissulfito de sódio, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis) q.s.p..... ..... 1 mL
* equivalente a 16,23 mg de lidocaína base

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Hypocaína® injetável é indicada para produção de anestesia local ou regional 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
Estudos realizados com lidocaína 2% com epinefrina 1:200.000 em bloqueio epidural na cesárea, mostrou ser uma alternativa utilizada e que provém de anestesia satisfatória.[1]
Estudo comparativo de lidocaína 2% com epinefrina 1:200.000 versus bupivacaina 0,5% em analgesia do bloqueio peribulbar mostrou que todas as soluções estudadas apresentaram adequada analgesia durante cirurgia de catarata. A lidocaína 2% apresentou rápido início de ação e menor número de injeções utilizadas.[2]
Estudo randomizado, duplo cego, comparativo entre lidocaína 2% com adrenalina 1:200,00 mais solução salina e Lidocaína 2% com adrenalina 1:200.00 mais fentanil, com o objetivo de avaliar o início de ação, qualidade e duração da analgesia em crianças de 2 a 12 anos de idade submetidos à circuncisão. Não mostrou diferença clínica e estatística no início de ação, duração, qualidade do alívio da dor ou efeitos adversos entre as duas soluções.[3]

1. A.C.Norton.A.G. Davis and R.J. Spicer. Lignocaine 2% with adrenaline for epidural Cesarean section, Comparison with 0,5% bupivacaine. Anaesthesia, 1988, volume43, pages 844-849
2. A.A.Van Den Berg and L. F. Montoya-Pelaez. Comparison of lignocaine 2% with adrenaline, bupivacaine 0,5%¨with ou without hyaluronidase and a mixture of bupivacaine, lignocaine and hyaluronidase for peribulbar block analgesia). Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 961-966.
3. R.D.M. Jones, W.M.S. Gunawardene and K. Yeung. A Comparison o Lignocaine 2% with Adrenaline 1:200.000 and Lignocaine 2% with Adrenaline 1:200.000 plus fentanyl as agens for caudal Anaesthesia in Children Undergoing Circumcision Anaesth Intens Care (1990), 18, 194-199.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIÇÃO

As soluções injetáveis de Hypocaína® 2% com vasoconstritor contém o anestésico local cloridrato de lidocaína associado ou não à epinefrina.

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.

A epinefrina é um agente simpatomimético adrenérgico, quimicamente designado como 4-[1-hidroxi-2-(metilamina) etil]-1,2- benzenodiol, um pó branco microcristalino.

Hypocaína® 2% com epinefrina é uma solução estéril, apirogênica. O pH da solução com vasoconstritor é de 3,3 a 5,5.

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 estimulando a ação da epinefrina quando presente. O efeito produzido é normalmente uma hipotensão moderada quando as doses recomendadas não são excedidas.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

As informações procedentes de diversas formulações, concentrações e usos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após administração parenteral, sendo que o índice de absorção depende de vários fatores, tais como, local da administração e a presença ou não de um agente vasoconstritor. Com exceção da administração intravascular, os mais altos níveis sanguíneos obtidos foram após o bloqueio do nervo intercostal e os menores foram após administração subcutânea.

A ligação plasmática da lidocaína depende da concentração da droga 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 da droga e metabólitos são excretados 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 demonstram o início para a 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.

A epinefrina é contraindicada em pacientes com hipertiroidismo ou doença cardíaca grave, particularmente quando a taquicardia está presente.

Deve-se evitar o uso de epinefrina em anestesia nas áreas do corpo supridas por artérias finais ou com comprometimento do suprimento sanguíneo, como dedos, nariz, ouvido externo, pênis, etc.

As soluções contendo epinefrina ou outros vasoconstritores não devem ser usadas para a anestesia regional intravenosa.

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 OUTRAS DROGAS 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 DA DROGA 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 epiridural.

A segurança e a eficácia da lidocaína dependem da dose correta, técnica adequada, precauções adequadas e rapidez nas emergências.

Equipamento de ressuscitação, oxigênio e outras drogas ressuscitativas 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. 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 do prosseguimento. 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.

É possível ainda uma injeção intravascular, mesmo que a aspiração para sangue seja negativa. 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.

As soluções de anestésico local contendo vasoconstritor devem ser usadas prudente e cuidadosamente em quantidades limitadas em áreas do corpo supridas por artérias finais ou outro tipo de comprometimento no suprimento sanguíneo.

Pacientes com doença vascular periférica e aqueles com doença vascular hipertensiva podem exibir exagerada resposta vasoconstritora. Podem ocorrer lesões isquêmicas ou necrose. As preparações contendo vasoconstritor devem ser usadas com precaução em pacientes durante ou após a administração de agentes anestésicos gerais, pois podem ocorrer sob tais condições arritmias cardíacas.

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 essas drogas.

As soluções contendo epinefrina ou outros vasoconstritores não devem ser usadas para a anestesia regional intravenosa.

A lidocaína deve ser usada com cuidado em pessoas com conhecida sensibilidade às drogas.

Pacientes alérgicos aos derivados do ácido para-aminobenzóico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.
Para evitar a injeção intravascular, deverá ser realizada aspiração antes da 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.
Hypocaína® com epinefrina contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar um tipo de reação alérgica incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida, ou mais moderados, em pacientes susceptíveis.
A total prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. Frequentemente, a sensibilidade ao sulfito aparece mais em pessoas asmáticas do que em não asmáticas.

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
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 da droga usada e técnica da administração da droga. 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, intratecal, 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 intratecal 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 tono muscular durante o primeiro ou segundo dia de vida do recém-nascido.
É desconhecida a importância destes efeitos permanecerem por longos períodos. Pode ocorrer bradicardia fetal em 20% a 30% das pacientes que receberam anestesia por bloqueio através do nervo paracervical, com anestésicos locais do tipo amida, podendo estar associada com a acidose fetal.
O ritmo cardíaco fetal deve ser sempre monitorado durante a anestesia paracervical.
O médico deve analisar o potencial de 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 à 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 inexplicável imediatamente após o nascimento, que pode estar relacionada com altos níveis séricos de anestésico local, e muitas vezes manifestam apoplexia dentro de 6 horas.
O imediato uso de medidas de suporte combinado com a excreção urinária forçada do anestésico local, têm sido usados 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 droga 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 não há riscos 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.

USO PEDIÁTRICO:
Dosagens em crianças devem ser reduzidas, correspondentes a idade, peso corporal e condições físicas. (Ver Posologia**).**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração de soluções anestésicas locais contendo epinefrina ou norepinefrina a pacientes que estejam recebendo inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos, pode produzir hipertensão grave ou prolongada.
As fenotiazinas e as butirofenonas podem reduzir ou reverter o efeito pressor da epinefrina.
O uso simultâneo destes agentes deverá ser evitado. Nas situações em que a terapia simultânea for necessária, será essencial um cuidadoso monitoramento do paciente.
A administração simultânea de drogas vasopressoras, para o tratamento da hipotensão relacionada aos bloqueios obstétricos e de drogas ocitócicas do tipo Ergot, poderá causar hipertensão grave e persistente ou acidentes cerebrovasculares.

ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS: A Injeção intramuscular 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 lidocaína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar o produto com vasoconstritor em temperatura ambiente, entre 15 e 30ºC. O prazo de validade do produto é de 24 meses para a solução com vasoconstritor. Após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido. Os produtos parenterais deverão

ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor do produto antes da administração. Não usar o produto se este contiver precipitado ou se sua coloração estiver rosada ou mais escura que levemente amarelada.
O produto com vasoconstritor não deve ser autoclavado por calor úmido e/ou seco, sob risco de decomposição da epinefrina.
Agentes desinfetantes contendo metais pesados, que causem liberação dos respectivos íons (mercúrio, zinco, cobre, etc.) não devem ser usados na desinfecção da pele ou membranas mucosas, pois têm sido relatadas incidências de inchaço e edema.
A solução não deve ser mantida em contato com metais, porque o anestésico local promove a ionização do metal, liberando íons na solução, os quais podem ocasionar irritação tissular no local da injeção.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada

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

Quando grandes volumes são necessários, somente soluções com vasoconstritor devem ser usadas, exceto naqueles casos em que as drogas vasopressoras são contraindicadas.
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 do injetável de cloridrato de lidocaína, 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, aumentando o volume e concentração do cloridrato de lidocaína, 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.

Bloqueio Nervoso Periférico Braquial: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Dental: concentração: 2,0 %; volume 1 a 5 mL; dose total 20 a 100 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Intercostal: concentração: 1,0 %; volume 3 mL; dose total 30 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Paravertebral: concentração: 1,0 %; volume 3 a 5 mL; dose total 30 a 50 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Pudendo (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10 mL; dose total 100 mg

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

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

ANESTESIA EPIDURAL
Para anestesia epidural, são recomendados:
2% com epinefrina 1:200.000 até 20 mL de solução injetável de Hypocaína®.
Na anestesia epidural, várias dosagens com números de dermátomos são anestesiados (geralmente 2 a 3 mL da concentração indicada por dermátomo).

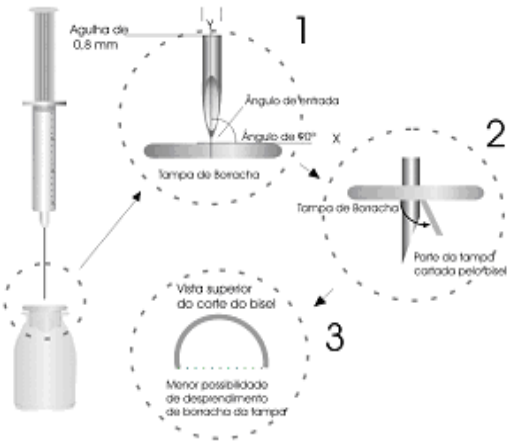
BLOQUEIO EPIDURAL CAUDAL E LOMBAR:
Como precaução para possíveis reações adversas, observadas quando da perfuração não intencional no espaço subaracnóideo, uma dose teste de 2 a 3 mL de cloridrato de lidocaína a 1,5% deve ser administrada durante no mínimo 5 minutos antes da injeção do volume total necessário 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 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.
A injeção rápida de grandes volumes de Hypocaína® com vasoconstritor através de cateter deve ser evitada, e quando praticada, as doses devem ser fracionadas.
No caso de injeção conhecida de grande volume de solução de anestésico local dentro do espaço subaracnóideo, após adequada ressuscitção e se o cateter estiver posicionado, considerar a recuperação da droga por drenagem em quantidade moderada do líquor (cerca de 10 mL) através do cateter epidural.

DOSAGENS MÁXIMAS RECOMENDADAS:
• **Adultos***:* Para adultos normais saudáveis, a dose máxima individual recomendada de cloridrato de lidocaína com epinefrina não deve exceder 7 mg/kg de peso corporal e em geral é recomendado que a dose máxima total não exceda 500 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 droga 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 droga para crianças, pelas variações em função da idade e peso. Para crianças com mais de 3 anos de idade que tenham uma massa corporal normal sem gordura e desenvolvimento normal do corpo, a dose máxima recomendada é determinada pela idade e o peso da criança. Por exemplo, para uma criança com 5 anos pesando cerca de 25 kg, a dose de cloridrato de lidocaína não deve exceder 75 a 100 mg (3,0 a 4,0 mg/kg).
Na prevenção contra toxicidade sistêmica, apenas pequenas concentrações e doses efetivas devem ser as usadas. Em alguns casos será necessário ter disponíveis concentrações diluídas com 0,9% de cloreto de sódio injetável para obter concentrações finais necessárias.

ATENÇÃO

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

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



9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Reação comum (>1/100 e <1/10): Edema (inchaço) e prurido (coceira).

As Reações muito comuns e comuns foram descritas em adultos e crianças não graves.

Reações adversas com frequência desconhecida: Cefaleia (dor de cabeça), sensação de ardência nos olhos, hiperemia conjuntiva (olho vermelho) e alteração no epitélio córneo (superfície dos olhos).

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

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

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

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

ALÉRGICAS: As reações alérgicas são caracterizadas por lesões cutâneas, urticária, edema ou reações anafilactóides. As reações alérgicas podem ser resultantes da sensibilidade ao agente anestésico local e aos bissulfitos usados como conservantes 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 da droga usada, a via de administração e o estado físico do paciente.

Em estudo realizado com 10.440 pacientes que receberam lidocaína para anestesia intratecal, a incidência de reações adversas relatadas foi de cerca de 3% para dor de cabeça postural, hipotensão e dor nas costas; 2% para tremores e menos que 1 % para sintomas nervosos periféricos, náusea, respiração inadequada e visão dupla. Muitas dessas observações podem estar relacionadas com a técnica anestésica usada, com ou sem a contribuição do anestésico local.

Na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar pode ocorrer introdução não intencional no espaço subaracnóideo pelo cateter. Subsequentes reações adversas podem depender particularmente da quantidade de droga administrada no espaço subaracnóideo. Isto pode incluir bloqueio intratecal de grandeza variada (incluindo bloqueio intratecal total), hipotensão secundária ao bloqueio intratecal, 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, têm sido relatada raramente, quando da realização de bloqueio epidural caudal ou lombar. Dores nas costas e cefaléia 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 apnéia 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 as drogas comumente usadas para tratar as convulsões, algumas vezes deprimem a circulação quando injetadas 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 médicodeverá estar familiarizado com o uso dos anestésicos locais em conjunto com essas drogas, antes de usá- las.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0039
Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva
CRF - MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – MG
C.N.P.J.: 17.174.657/0001-78
Indústria Brasileira

SAC 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
____	____	____	05/04/2007	19260807/0	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	20/04/2007	Alteração de texto de bula / inserção de ilustações	VP/VPS	Todas
04/08/2016	21515021/66	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	____	____	____	____	Atualização do texto de bula em conformidade com o medicamento referência	VP/VPS	Todas
07/02/2017	02049651/71	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Atualização do texto de bula em conformidade com o medicamento referência RDC60/12	VP/VPS	Todas
01/10/2018	0948772/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 02/03/2018	VP/VPS	Todas
11/03/2021	0952621/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Alteração no item 9. Reações Adversas Alteração nos dizeres legais	VP/VPS	Todas

27/03/2023	* Será gerado após peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	———	———	———	———	8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Todas

Hypocaína®

cloridrato de lidocaína sem vasoconstritor

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Hypocaína®
cloridrato de lidocaína sem vasoconstritor

Hypocaína® 1% sem vasoconstritor

Caixa com 100 frascos-ampola de vidro transparente de 20 mL
Caixa com 25 frascos-ampola de vidro transparente de 20 mL.

Hypocaína® 2% sem vasoconstritor
Caixa com 100 ampolas de vidro transparente de 5mL.

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

COMPOSIÇÃO

Hypocaína® 1% sem vasoconstritor
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de lidocaína ..... 10 mg*
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p..... .. 1 mL
* equivalente a 8,11 mg de lidocaína base

Hypocaína® 2% sem vasoconstritor
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de lidocaína..... 20 mg*
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p..... . 1 mL
* equivalente a 16,23 mg de lidocaína base

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hypocaína® (cloridrato de lidocaína) solução injetável é indicada 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 Hypocaína® 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.

Hypocaína® 1% e 2% sem epinefrina é uma solução estéril, apirogênica.

O pH da solução sem vasoconstritor é de 5,0 a 7,0.

Farmacologia clínica

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

Hemodinâmica

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

Farmacocinética e metabolismo

As informações procedentes de diversas formulações, concentrações e usos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após administração parenteral, sendo que o índice de absorção depende de vários fatores, tais como, local da administração e a presença ou não de um agente vasoconstritor. Com exceção da administração intravascular, os mais altos níveis sanguíneos obtidos foram após o bloqueio do nervo intercostal e os menores foram após administração subcutânea.

A ligação plasmática da lidocaína depende da concentração do fármaco e a fração ligada diminui com o aumento da concentração.

Em concentrações de 1 a 4 µg de base livre por mL, 60% a 80% de lidocaína liga-se às proteínas. A ligação também depende da concentração plasmática do alfa-1-ácido glicoproteína. A lidocaína atravessa as barreiras cerebral e placentária, possivelmente por difusão passiva

A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e o restante inalterado do fármaco e metabólitos é excretado pelos rins. A biotransformação inclui N-desalquilação oxidativa, hidroxilação do anel, clivagem da ligação amida e conjugação. A N-desalquilação, um grau maior de biotransformação, produz os metabólitos monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida. As ações farmacológica e toxicológica desses metabólitos são similares, mas menos potentes do que aqueles da lidocaína.

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

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

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

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

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

Cuidadoso e constante monitoramento cardiovascular e respiratório (adequada ventilação), sinais vitais e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Deverá também ser lembrado em tais momentos que agitação, ansiedade, zumbido, vertigem, visão nebulosa, tremores, depressão ou sonolência podem representar os primeiros sinais de toxicidade do sistema nervoso central. Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados no fígado, portanto, a lidocaína deve ser usada com cuidado em pacientes com doenças hepáticas. Os pacientes com doença hepática grave devido à sua reduzida capacidade de metabolização dos anestésicos locais oferecem maior

risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. A lidocaína deve também ser usada com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, devido a uma menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos.
A lidocaína deve ser usada com cuidado em pessoas com conhecida sensibilidade à ela.
Pacientes alérgicos aos derivados do ácido para-aminobenzóico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.

Uso nas regiões da cabeça e pescoço:
Pequenas doses injetadas de anestésico local em regiões da cabeça e pescoço, incluindo bloqueio retrobulbar, dental e gânglio estrelado, podem produzir reações adversas similares à toxicidade sistêmica observada com injeções intravasculares não intencionais de grandes doses. Confusão, convulsão, cegueira temporária, depressão respiratória e/ou parada respiratória e estimulação ou depressão cardiovascular têm sido relatados. Estas reações podem ser devido à 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 tonus muscular durante o primeiro ou segundo dia de vida do recém-nascido.
É desconhecida a importância destes efeitos permanecerem por longos períodos. Pode ocorrer bradicardia fetal em 20% a 30% das pacientes que receberam anestesia por bloqueio através do nervo paracervical, com anestésicos locais do tipo amida, podendo estar associada com a acidose fetal.
O ritmo cardíaco fetal deve ser sempre monitorado durante a anestesia paracervical.
O médico deve analisar o potencial risco-benefício no bloqueio paracervical em partos prematuros, toxemia da gestante e perigo fetal.
A observação das doses recomendadas é de máxima importância em bloqueio paracervical obstétrico.
Insucessos na obtenção de analgesia adequada com a dosagem recomendada deve levar à 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 têm 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.

Uso pediátrico:
Dosagens em crianças devem ser reduzidas, correspondentes a 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 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 lidocaína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Características físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Tabela de Dosagens Recomendadas, abaixo, resume os volumes e concentrações de Hypocaína® 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 Hypocaína® sem vasoconstritor (sem epinefrina).

INFILTRAÇÃO
Infiltração Percutânea: concentração: 0,5 ou 1,0 %; volume 1 a 60 mL; dose total 5 a 300 mg
Infiltração Regional Intravenosa: concentração: 0,5%; volume 10 a 60 mL; dose total 50 a 300 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Braquial: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Dental: concentração: 2,0 %; volume 1 a 5 mL; dose total 20 a 100 mg

Bloqueio Nervoso Periférico Intercostal: concentração: 1,0 %; volume 3 mL; dose total 30 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Paravertebral: concentração: 1,0 %; volume 3 a 5 mL; dose total 30 a 50 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Pudendo (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10 mL; dose total 100 mg

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

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

BLOQUEIO NEURAL CENTRAL
Epidural* Torácico: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30 mL; dose total 200 a 300 mg
Epidural* Lombar: concentração: 1,0 %; volume 25 a 30 mL; dose total 250 a 300 mg
Epidural* Analgesia: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg
Epidural* Anestesia: concentração: 2,0 %; volume 10 a 15 mL; dose total 200 a 300 mg
Caudal Analgesia Obstétrica: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30 mL; dose total 200 a 300 mg
Caudal Analgesia Cirúrgica: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg
* A dose é determinada pelo número de dermátomos a serem anestesiados (2 a 3 mL/dermátomo).
Observação: As concentrações e volumes sugeridos servem somente como um guia. Outros volumes e concentrações podem ser usados contanto que as doses máximas recomendadas não sejam excedidas.

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

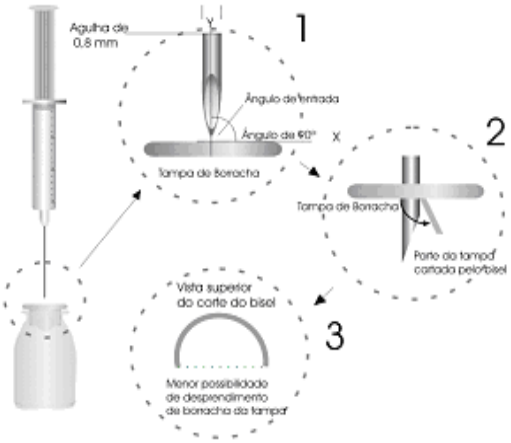
DOSAGENS MÁXIMAS RECOMENDADAS:
• **Adultos**: lidocaína usada sem epinefrina, a dose máxima individual não deve exceder 4,5 mg/Kg do peso corporal e em geral recomenda-se que a dose máxima total não exceda 300 mg.
Para anestesia epidural ou caudal contínua, a dose máxima recomendada não deve ser administrada 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 variáveis em função da idade e peso. Para crianças com mais de 3 anos de idade que tenham uma massa corporal normal sem gordura e desenvolvimento normal do corpo, a dose máxima recomendada é determinada pela idade e o peso da criança. Por exemplo, para uma criança com 5 anos pesando cerca de 25 kg, a dose de cloridrato de lidocaína não deve exceder 75 a 100 mg (3,0 a 4,0 mg/kg).
Na prevenção contra toxicidade sistêmica, apenas pequenas concentrações e doses efetivas devem ser as usadas. Em alguns casos será necessário ter disponíveis concentrações diluídas com 0,9% de cloreto de sódio injetável para obter concentrações finais necessárias.

ATENÇÃO

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

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



9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

Neurológicas: As incidências de reações adversas associadas ao uso de anestésicos locais podem estar relacionadas à dose total administrada e dependem também da particularidade do fármaco usado, a via de administração e o estado físico do paciente.
Em estudo realizado com 10.440 pacientes que receberam lidocaína para anestesia espinhal, a incidência de reações adversas relatadas foi de cerca de 3% para dor de cabeça postural, hipotensão e dor nas costas; 2% para tremores e menos que 1 % para sintomas nervosos periféricos, náusea, respiração inadequada e visão dupla. Muitas dessas observações podem estar relacionadas com a técnica anestésica usada, com ou sem a contribuição do anestésico local.

Na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar pode ocorrer introdução não intencional no espaço subaracnóideo pelo cateter. Subsequentes reações adversas podem depender particularmente da quantidade de fármaco administrado no espaço subaracnóideo. Isto pode 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 injetadas 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 demais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0039

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF - MG nº 26.287Hypofarma-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

SAC 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
____	____	____	05/04/2007	19260807/0	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	20/04/2007	Alteração de texto de bula / inserção de ilustações	VP/VPS	Todas
04/08/2016	21515021/66	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	____	____	____	____	Atualização do texto de bula em conformidade com o medicamento referência	VP/VPS	Todas
07/02/2017	02049651/71	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Atualização do texto de bula em conformidade com o medicamento referência RDC60/12	VP/VPS	Todas
01/10/2018	0948772/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 02/03/2018	VP/VPS	Todas

11/03/2021	0952621/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	———	———	———	———	Alteração no item 9. Reações Adversas Alteração nos dizeres legais	VP/VPS	Todas
27/03/2023	*será gerado após peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	———	———	———	———	8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Todas

cloridrato de lidocaína

sem vasoconstritor

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

20mg/mL

cloridrato de lidocaína 2% - sem vasoconstritor

"Medicamento genérico Lei Nº 9787 de 1.999"

HYPOFARMA

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

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

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de lidocaína ..... 20 mg
(equivalente a 16,23 mg de lidocaína base)
Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mistura de enantiômeros da bupivacaína em diferentes formulações, S75-R25 ou S90-R10, foi proposta objetivando menor cardiotoxicidade e bloqueio motor satisfatório. O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de instalação e o grau de bloqueio motor utilizando a bupivacaína com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5%, a bupivacaína racêmica a 0,5% e a lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien. Participaram do estudo 45 pacientes, com idade acima de 60 anos, programados para tratamento cirúrgico de catarata sob bloqueio retrobulbar, precedido pela acinesia de O'Brien. A instalação do bloqueio motor e o grau máximo de bloqueio foram obtidos com mais rapidez com a lidocaína a 2%.
Cangiani Luis Henrique, Cangiani Luiz Marciano, Pereira Antônio Márcio de Safim Arantes. Bupivacaína com excesso enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, bupivacaína racêmica a 0,5% e lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien: estudo comparativo. Rev. Bras. Anestesiol. 2007; 57(2): 136-146.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

O pH da solução sem vasoconstritor é de 5,0 a 7,0.

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

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

Farmacocinética e metabolismo
As informações procedentes de diversas formulações, concentrações e usos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após administração parenteral, sendo que o índice de absorção depende de vários fatores, tais como, local da administração e a presença ou não de um agente vasoconstritor. Com exceção da administração intravascular, os mais altos níveis sanguíneos obtidos foram após o bloqueio do nervo intercostal e os menores foram após administração subcutânea.
A ligação plasmática da lidocaína depende da concentração do fármaco e a fração ligada diminui com o aumento da concentração.
Em concentrações de 1 a 4 µg de base livre por mL, 60% a 80% de lidocaína liga-se às proteínas. A ligação também depende da concentração plasmática do alfa-1-ácido glicoproteína. A lidocaína atravessa as barreiras cerebral e placentária, possivelmente por difusão passiva
A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e o restante inalterado do fármaco e metabólitos é excretado pelos rins. A biotransformação inclui N-desalquilação oxidativa, hidroxilação do anel, clivagem da ligação amida e conjugação. A N-desalquilação, um grau maior de biotransformação, produz os metabólitos monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida. As ações farmacológica e toxicológica desses metabólitos são similares, mas menos potentes do que aqueles da lidocaína.
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 o início para a 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 realizado aspiração antes de a solução anestésica ser injetada. A agulha deve ser reposicionada até que não apareça nenhum retorno de sangue na aspiração. Entretanto, a ausência de sangue na seringa não garante que a injeção intravascular tenha sido evitada.
A aspiração da seringa deve também ser realizada antes e durante cada injeção suplementar, quando for utilizada técnica com cateter. Durante a administração da anestesia epidural, recomenda-se que uma dose teste seja administrada inicialmente e que o paciente seja monitorado para a detecção de toxicidade no sistema nervoso central e toxicidade cardiovascular, bem como para os sinais de administração intratecal não intencional, antes de prosseguir com a aplicação. Quando condições clínicas permitirem, deve ser considerado o uso de soluções anestésicas locais que contenham epinefrina, para a dose teste, porque alterações circulatórias compatíveis com a epinefrina podem também servir como sinal de alerta de injeção intravascular não intencional.
As repetidas doses de lidocaína podem causar aumentos significativos de seu nível plasmático, com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo deste ou de seus metabólitos.
A tolerância a níveis sanguíneos elevados varia com o estado do paciente. Pacientes idosos, debilitados, pacientes com doenças agudas e crianças, deverão receber doses reduzidas de acordo com suas idades e condições físicas.
A lidocaína deve também ser usada com precaução em pacientes em estado de choque grave ou com bloqueio cardíaco. A anestesia epidural lombar ou caudal deve ser usada com extrema precaução em pessoas com as seguintes condições: existência de doença neurológica, deformidades espinhais, septicemia e hipertensão grave.
Cuidadoso e constante monitoramento cardiovascular e respiratório (adequada ventilação), sinais vitais e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Deverá também ser lembrado em tais momentos que agitação, ansiedade, zumbido, vertigem, visão nebulosa, tremores, depressão ou sonolência podem representar os primeiros sinais de toxicidade do sistema nervoso central. Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados no fígado, portanto, a lidocaína deve ser usada com cuidado em pacientes com doenças hepáticas. Os pacientes com doença hepática grave devido à sua reduzida capacidade de metabolização dos anestésicos locais oferecem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. A lidocaína deve também ser usada com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, devido a uma menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos.
A lidocaína deve ser usada com cuidado em pessoas com conhecida sensibilidade à ela.
Pacientes alérgicos aos derivados do ácido para-aminobenzóico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) não têm apresentado sensibilidade cruzada à lidocaína.

Uso nas regiões da cabeça e pescoço:
Pequenas doses injetadas de anestésico local em regiões da cabeça e pescoço, incluindo bloqueio retrobulbar, dental e gânglio estrelado, podem produzir reações adversas similares à toxicidade sistêmica observada com injeções intravasculares não intencionais de grandes doses. Confusão, convulsão, cegueira temporária, depressão respiratória e/ou parada respiratória e estimulação ou depressão cardiovascular têm sido relatados. Estas reações podem ser devido à 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 tonus muscular durante o primeiro ou segundo dia de vida do recém-nascido.
É desconhecida a importância destes efeitos permanecerem por longos períodos. Pode ocorrer bradicardia fetal em 20% a 30% das pacientes que receberam anestesia por bloqueio através do nervo paracervical, com anestésicos locais do tipo amida, podendo estar associada com a acidose fetal.
O ritmo cardíaco fetal deve ser sempre monitorado durante a anestesia paracervical.
O médico deve analisar o potencial risco-benefício no bloqueio paracervical em partos prematuros, toxemia da gestante e perigo fetal.
A observação das doses recomendadas é de máxima importância em bloqueio paracervical obstétrico.
Insucessos na obtenção de analgesia adequada com a dosagem recomendada deve levar à 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 têm 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.

Uso pediátrico:
Dosagens em crianças devem ser reduzidas, correspondentes a 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 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 lidocaína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Tabela de Dosagens Recomendadas, abaixo, resume os volumes e concentrações de cloridrato de lidocaína para os vários tipos de procedimentos anestésicos. As dosagens sugeridas nesta tabela são para adultos normais saudáveis e refere-se ao uso de solução sem vasoconstritor.
Quando grandes volumes são necessários, somente soluções com vasoconstritor devem ser usadas, exceto naqueles casos em que os fármacos vasopressores são contraindicados.
Estas doses recomendadas servem somente como guia para a quantidade de anestésico necessária na maioria dos procedimentos de rotina. Os volumes e concentrações reais a serem usadas dependem de fatores tais como, o tipo e extensão do procedimento cirúrgico, intensidade da anestesia e extensão do relaxamento muscular necessário, duração necessária da anestesia e da condição física do paciente. Em todos os casos devem ser adotadas a mais baixa concentração e a menor dose que produzam os resultados desejáveis. As dosagens devem ser reduzidas para crianças, para pacientes idosos e debilitados e para pacientes com doenças cardíacas e/ou hepáticas.
O início da anestesia, a duração da anestesia e a extensão do relaxamento muscular são proporcionais ao volume e concentração (dose total) do anestésico local usado.
Portanto, o aumento de concentração e volume de cloridrato de lidocaína injetável diminui o tempo de início da anestesia, prolonga a duração da anestesia, promove uma grande extensão do relaxamento muscular e aumenta a expansão segmentar da anestesia.
Entretanto, o aumento de concentração e volume do cloridrato de lidocaína injetável, pode resultar numa profunda queda de pressão sanguínea quando usado em anestesia epidural.
Embora a incidência de outros efeitos com lidocaína seja muito baixa, deve ser executado com cautela o emprego de grandes volumes e concentrações, visto que a incidência de outros efeitos é diretamente proporcional à dose total do agente anestésico local injetado.

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

INFILTRAÇÃO

Infiltração Percutânea: concentração: 0,5 ou 1,0 %; volume 1 a 60 mL; dose total 5 a 300 mg
Infiltração Regional Intravenosa: concentração: 0,5%; volume 10 a 60 mL; dose total 50 a 300 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Braquial: concentração: 1,5 %; volume 15 a 20 mL; dose total 225 a 300 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Dental: concentração: 2,0 %; volume 1 a 5 mL; dose total 20 a 100 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Intercostal: concentração: 1,0 %; volume 3 mL; dose total 30 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Paravertebral: concentração: 1,0 %; volume 3 a 5 mL; dose total 30 a 50 mg
Bloqueio Nervoso Periférico Pudendo (de cada lado): concentração: 1,0 %; volume 10 mL; dose total 100 mg

PARACERVICAL

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

BLOQUEIO NEURAL SIMPÁTICO

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

BLOQUEIO NEURAL CENTRAL

Epidural* Torácico: concentração: 1,0 %; volume 20 a 30 mL; dose total 200 a 300 mg
Epidural* Lombar: concentração: 1,0 %; volume 25 a 30 mL; dose total 250 a 300 mg

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

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

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

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 variáveis 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

Neurológicas: As incidências de reações adversas associadas ao uso de anestésicos locais podem estar relacionadas à dose total administrada e dependem também da particularidade do fármaco usado, a via de administração e o estado físico do paciente.
Em estudo realizado com 10.440 pacientes que receberam lidocaína para anestesia espinhal, a incidência de reações adversas relatadas foi de cerca de 3% para dor de cabeça postural, hipotensão e dor nas costas; 2% para tremores e menos que 1 % para sintomas nervosos periféricos, náusea, respiração inadequada e visão dupla. Muitas dessas observações podem estar relacionadas com a técnica anestésica usada, com ou sem a contribuição do anestésico local.
Na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar pode ocorrer introdução não intencional no espaço subaracnóideo pelo cateter. Subsequentes reações adversas podem depender particularmente da quantidade de fármaco administrado no espaço subaracnóideo. Isto pode 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 1.0387.0041

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF - MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – MG

C.N.P.J.: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

SAC 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/04/2007	19230707/2	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	____	____	____	____	Alteração de todo o texto da bula de acordo com o novo modelo de bula padrão.	VPS	Solução injetável – 20mg/mL: Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL
12/01/2016	11553331/62	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 60/2012 e à bula padrão.	VPS	Solução injetável – 20mg/mL: Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL
27/06/18	0516735/18-3	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Alteração do texto da bula em conformidade com a bula do medicamento referência.	VPS	Solução injetável – 20mg/mL: Caixa com 25 frascos-ampola de vidro incolor de 20 mL

20/04/2021	*será gerado após peticionamento	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	———	———	———	———	Apresentações. 9. Reações Adversas. Dizeres Legais.	VPS	Todas

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de lidocaína monoidratado

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	25351.015650/0182	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	18/07/2001
Nome Comercial	cloridrato de lidocaína monoidratado	**Registro**	103870041	**Vencimento do Registro**	07/2026
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA			**Medicamento de referência**	XYLESTESIN SEM VASOCONSTRITOR
Classe Terapêutica	ANESTESICOS LOCAIS			**ATC**	ANESTESICOS LOCAIS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 25 FA VD TRANS X 20 ML ATIVA	1038700410018	SOLUÇAO INJETAVEL	18/07/2001	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (frasco ampola de vidro incolor tipo I sem gravação) • Secundária - Caixa (de papelão com colmeia)
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 100 AMP VD TRANS X 5 ML	1038700410026	SOLUÇAO INJETAVEL	18/07/2001	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE LIDOCAINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Ampola de vidro transparente (vidro tipo I (vidro neutro do tipo borossilicato), incolor, com capacidade nominal de 5mL) • Secundária - Caixa (de papelão com colmeia)
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de metformina

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.106762/2006-63	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	24/03/2008
Nome Comercial	cloridrato de metformina	**Registro**	125680151	**Vencimento do registro**	03/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA			**Medicamento de referência**	GLIFAGE
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1256801510019	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	850 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1256801510027	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar

Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	850 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 400 ATIVA	1256801510035	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

4	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1256801510043	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1256801510051	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 400 ATIVA	1256801510061	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
7	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1256801510078	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 80 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510086	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510094	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 240 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510108	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 320 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510116	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
12	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 80 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510124	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-

Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510132	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

14	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 240 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510140	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 320 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510159	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510167	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510175	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	-

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1256801510183	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE PAPEL / PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1256801510205	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Cloridrato de metformina

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

500 mg e 850 mg

INDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de metformina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
Comprimido revestido de 850 mg em embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240, 320 ou 400 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 500 mg contém:
cloridrato de metformina.....500 mg*
*equivalente a 390 mg de metformina
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: amido, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio e macrogol.

Cada comprimido revestido de 850 mg contém:
cloridrato de metformina.....850 mg*
*equivalente a 663 mg de metformina
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: amido, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de:
- *Diabetes mellitus* tipo 2, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfonilureias): em adultos e crianças acima de 10 anos;
- *Diabetes mellitus* tipo 1, dependente de insulina, como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Prevenção de *diabetes mellitus* tipo 2 em pacientes com sobrepeso (IMC $\geq$ 24 kg/m^2; 22kg/m^2 entre asiáticos) com pré-diabetes (IGT e/ou IFG e/ou HbA1c aumentada), e pelo menos um fator de risco adicional (tais como hipertensão arterial, idade acima de 40 anos, dislipidemia, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes gestacional) para desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 evidente, e nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicosregulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado.
Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O estudo prospectivo randomizado "*United Kingdom Prospective Diabetes Study*" (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo de um controle intensivo da glicemia em pacientes adultos com diabetes tipo 2. A análise dos resultados para pacientes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de uma dieta isolada revelou:
− redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo tratado com metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-ano) em comparação com o grupo em dieta isolada (43.3 eventos/1.000 pacientes-ano), p= 0,0023, e em comparação aos grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia com insulina (40,1 eventos/1.000 pacientes-ano), p= 0,0034;
− redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 12,7 eventos/1.000 pacientes-ano, p= 0,017;
− redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 eventos/1.000 pacientes-ano (p= 0,011), e em comparação com grupos recebendo sulfonilureia combinada e monoterapia de insulina 18,9 eventos/1.000 pacientes-ano (p= 0,021);
− redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 18 eventos/1.000 pacientes-ano (p= 0,01).
Para metformina utilizada como terapia de segunda linha em combinação com sulfonilureia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. Em diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido.
Redução do risco ou retardo do diabetes mellitus tipo 2

O Programa de Prevenção do Diabetes *(Diabetes Prevention Program/DPP*) foi um estudo clínico multicêntrico controlado randomizado em adultos, visando avaliar a eficácia de uma modificação intensa de estilo de vida ou da metformina para prevenir ou retardar o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Os participantes do DPP (n = 3.234 durante 2,8 anos) apresentavam tolerância à glicose alterada (IGT), glicemia de normalidade alta (95-125 mg/dl), IMC ≥ 24 (≥ 22 nos asiáticos) kg/m2 e alto risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. A mudança intensiva do estilo de vida bem como a metformina reduziram significativamente o risco de desenvolver diabetes evidente em comparação com placebo, 58% (95% IC 48-66%) e 31% (95% IC 17-43%), respectivamente. Os pacientes que mais provavelmente se beneficiaram da metformina foram aqueles abaixo de 45 anos, com um IMC igual ou acima de 35 kg/m2, valor basal de glicose 2 h de 9,6-11,0 mmol/l, HbA1C basal igual ou acima de 6,0% ou com história de diabetes gestacional.
O estudo de resultados do Programa de Prevenção do Diabetes (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study / DPPOS*) é o estudo de seguimento do DPP, que inclui mais de 87% da população original do DPP para o acompanhamento em longo prazo. Entre os participantes do DPPOS (n = 2.776), a incidência cumulativa de diabetes no ano 15 é de 62% no grupo placebo, 56% no grupo metformina e 55% no grupo de modificação intensiva de estilo de vida. As taxas brutas de diabetes são de 7,0, 5,7 e 5,2 casos por 100 pessoas-ano entre participantes dos grupos placebo, metformina e modificação intensiva de estilo de vida intensivo, respectivamente. As reduções no risco de diabetes foram de 18% (taxa de risco 0,82, IC 95% 0,72-0,93, p = 0,001) para o grupo metformina e 27% (HR 0,73; IC 95% 0,65-0,83; p <0,0001) para o grupo com modificação intensiva de estilo de vida, quando comparados com o grupo placebo. Em relação ao desfecho microvascular agregado de nefropatia, retinopatia e neuropatia, o resultado não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento, porém entre os participantes que não desenvolveram diabetes durante DPP/DPPOS, a prevalência do resultado microvascular agregado foi 28% menor quando comparado com aqueles que desenvolveram diabetes (taxa de risco 0,72; IC 95% 0,63-0,83; p <0,0001).
Não foram disponibilizados dados prospectivos comparativos para a metformina sobre os resultados macrovasculares em pacientes com IGT e/ou IFG e/ou aumento da HbA1C.
Os fatores de risco publicados para o diabetes tipo 2 incluem: antecedentes étnicos asiáticos ou negros, idade acima de 40 anos, dislipidemia, hipertensão, obesidade ou sobrepeso, idade, história familiar de diabetes de 1° grau, história de *diabetes mellitus* gestacional e síndrome dos ovários policísticos (SOP) (ADA, 2013; ADA, 2015; Ferrannini et al., 2014, Alberti et al,2007).

Referências bibliográficas

UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34)*. Lancet 1998; 52:854-865.
DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2002;346:393-403.
DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program*. Diabetes Care 2003a; 26:977-80.
DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15- year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet 2015; http:77dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15) 00291-0.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: a metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos anti-hiperglicêmicos, reduzindo a glicose plasmática pós-prandial e basal. A metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não-diabéticas. Em diabéticos, a metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar hipoglicemia, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias. A metformina pode agir através de três mecanismos:
1. na redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise;
2. no músculo, através do aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glicose periférica;
3. no retardo da absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando na síntese de glicogênio e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs) conhecidos até hoje. Em humanos, independentemente de sua ação na glicemia, a metformina exerce efeito favorável sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito tem sido demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados de média a longa duração, com a metformina reduzindo os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos.
De acordo com o *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou por cerca de 10 anos mais de 7.000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.
Estudos clínicos controlados realizados numa população pediátrica limitada, com faixa etária de 10-16 anos, tratada durante um ano, evidenciaram uma resposta idêntica no controle da glicemia àquela observada em adultos.
Tem sido demonstrada uma redução de complicações diabéticas em pacientes adultos com diabetes tipo 2, tratados com este medicamento como terapia de primeira linha após a dietoterapia. Em estudos clínicos, o uso de metformina está associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.
Farmacocinética: Absorção: após uma dose administrada por via oral o $C_{máx}$ é atingido em 2,5 horas ($T_{máx}$) entre 1,5 e 3,5. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina 500 mg ou 850 mg é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%. Após administração oral, a absorção de metformina é

saturável e incompleta. É assumido que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas posológicos recomendados, as concentrações plasmáticas de metformina em estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas, sendo geralmente inferiores a 1 micrograma/mL. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ($C_{máx}$) não excederam 5 microgramas/mL, inclusive nas doses mais elevadas. A ingestão de alimentos reduz a quantidade de metformina absorvida e retardam ligeiramente sua absorção. Após administração de uma dose de 850 mg observou-se concentração plasmática máxima 40% menor, redução de 25% na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos no tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Desconhece-se a importância clínica destas reduções.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina é distribuída pelos eritrócitos. A concentração máxima sanguínea é mais baixa do que a concentração máxima plasmática, ocorrendo aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (Vd) encontra-se na faixa 63-276.

Metabolismo: a metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabólitos em humanos.

Eliminação: a depuração renal (*clearance*) da metformina é superior a 400 mL/min, o que indica que a eliminação se dá por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal estiver prejudicada, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

Farmacocinética em populações especiais: estudos com dose única: após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, pacientes pediátricos apresentaram perfil farmacocinético similar ao observado em adultos saudáveis.

Estudos com dose múltipla: os dados são restritos a um estudo. Após doses repetidas de 500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia durante sete dias em pacientes pediátricos, a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a exposição sistêmica (AUC0-t) foram reduzidas aproximadamente em 33% e 40 % respectivamente, em comparação com pacientes adultos que receberam doses repetidas de 500 mg duas vezes ao dia durante 14 dias. Isso apresenta relevância clínica limitada, uma vez que a dose é titulada individualmente com base no controle glicêmico.

Estudos de interação medicamentosa

Nifedipino: estudo de interação em dose única metformina-nifedipino em voluntários sadios normais demonstrou que a coadministração destes dois fármacos aumentou o C_{max} e a AUC da metformina no plasma em 20% e 9% respectivamente, e aumentou a quantidade de metformina excretada na urina. T_{max} e a meia-vida de metformina não foram afetadas. O nifedipino parece aumentar a absorção de metformina. A metformina acarretou efeitos mínimos sobre a farmacocinética do nifedipino.

Furosemida: estudo de interação em dose única metformina-furosemida em indivíduos sadios demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os fármacos foram afetados pela coadministração. A furosemida aumentou o C_{max} da metformina no plasma e no sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrada com metformina, a furosemida apresentou C_{max} e AUC respectivamente 31% e 12% menores do que quando administrada isoladamente, sendo que a meia-vida terminal foi reduzida em 32%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da furosemida. Não existem informações disponíveis a respeito da interação entre metformina e furosemida quando administradas de forma crônica.

Antagonistas da vitamina K: em um estudo de interação farmacocinética, a metformina aumentou a taxa de eliminação da varfarina.

Fármacos catiônicos: além da interação com substratos/inibidores/indutores de OCT (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**), outros fármacos catiônicos (como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular renal possuem teoricamente potencial para interagir com a metformina por meio da competição pelos sistemas comuns de transporte tubular renal.

Propranolol: em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do propranolol não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

Ibuprofeno: em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do ibuprofeno não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

Dados de segurança pré-clínica: dados pré-clínicos não evidenciaram nenhum risco especial em humanos, com base em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose lática, cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável,insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73m^2);
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque;
- insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina e ocasionar acidose lática. Desta forma, o emprego da metformina deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45mL/min/1,73m^2 para administração intravenosa, ou em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min 1,73/m^2 para administração intra-arterial. A retomada do uso da metformina não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.
Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias eletivas de grande porte, com a retomada do uso não devendo se dar antes de 48 horas, ocorrendo somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose lática: é uma complicação metabólica muito rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato). Fatores de risco incluem diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, infecção grave, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipóxia (tais como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio) ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose lática, como os NRTIs – Nucleosídeos Inibidores da Trascriptase Reversa (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).
A acidose lática pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose lática em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.
Em situações que a função renal possa tornar-se prejudicada de forma aguda (vide **CONTRAINDICAÇÕES**) como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados), a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.
Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos em combinação com metformina deve ser feito com cautela e acompanhado de monitoramento rigoroso da função renal.
A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Os seguintes sintomas não-específicos podem ser sinais de acidose láctica: cãibras musculares, distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.
O diagnóstico laboratorial consiste em queda do pH sanguíneo (abaixo de 7,35), níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/L e um aumento do hiato aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose láctica, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais bem como a condição da função renal.
Função renal: a taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal.
A diminuição da função renal em pacientes idosos é frequente e assintomática. É necessária cautela especial em situações nas quais a função renal possa estar marcantemente prejudicada, como devido à desidratação (diarreia ou vômitos graves ou prolongados) ou quando se inicia tratamento com fármacos que possam comprometer a função renal agudamente (como antihipertensivos, diuréticos e AINEs). Nas condições agudas mencionadas, a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.
Nestes casos, é igualmente recomendado verificar a função renal antes de se iniciar o emprego da metformina.
Função cardíaca: pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal.
Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina pode ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada.
Associação com contrastes iodados: metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável.
Cirurgia : metformina deve ser descontinuada 48 horas antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.
Gravidez e lactação: O diabetes sem controle durante a gravidez (gestacional ou permanente) é associado com aumento do risco de anomalias congênitas e mortalidade perinatal. Uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênitas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais à gestação, desenvolvimento embrionário ou fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. Entretanto, ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, recomenda-se que o pré-diabetes e o diabetes não sejam tratados com metformina. Nos diabéticos, a insulina deve ser utilizada para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia.
Categoria de risco na gravidez: B
Lactação: a metformina é excretada no leite de ratas lactantes. A metformina é excretada no leite humano em quantidades muito pequenas. Nenhum efeito adverso foi observado em recém-nascidos amamentados. No entanto, como os dados disponíveis são limitados, a

amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Deve-se decidir entre interromper a lactação ou descontinuar o tratamento com metformina, levando-se em conta os benefícios do aleitamento materno, a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial de efeitos adversos no lactente.

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

Efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: a metformina como monoterapia não causa hipoglicemia e, portanto, não tem efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente antidiabético (sulfonilureia, insulina, meglitinida).

Idosos: é recomendável que a dose de metformina seja ajustada com base na função renal, devido ao potencial para redução desta função em idosos. É necessária avaliação regular da função renal.

Crianças e adolescentes: o diagnóstico da *diabetes mellitus* tipo 2 deve ser confirmado antes de se iniciar o tratamento com metformina. Durante estudos clínicos controlados com a duração de um ano, não foram observados efeitos sobre o crescimento e puberdade, não havendo, contudo, informação disponível em longo prazo nestes pontos específicos. Por isso, recomenda-se acompanhamento cuidadoso destes parâmetros em crianças tratadas com metformina, especialmente na pré-puberdade.

Crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos: somente 15 crianças com idade compreendida entre 10 e 12 anos foram incluídas nos estudos clínicos controlados conduzidos em crianças e adolescentes. Embora a eficácia e segurança da metformina nestas crianças não difiram daquelas em crianças mais velhas e adolescentes, recomenda-se um cuidado especial na prescrição a crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos.

Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Outras precauções: todos os pacientes devem prosseguir em sua dieta, com distribuição regular de consumo de carboidratos ao longo do dia. Pacientes com excesso de peso devem continuar com dieta de restrição calórica. As análises laboratoriais habituais para controle do diabetes devem ser realizadas regularmente. A metformina, utilizada isoladamente, não causa hipoglicemia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou outros antidiabéticos orais (ex. sulfonilureias ou meglitinidas). A metformina, em associação com a insulina, tem sido utilizada no tratamento do diabetes Tipo 1, em pacientes selecionados; os benefícios clínicos desta combinação, porém, não estão formalmente estabelecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas: meios de contraste iodados: o uso da metformina deve ser descontinuado 48 h antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73m^2 recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73m^2 quando a administração for intra-arterial (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

Associações a serem empregadas com cautela: medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos: pode ser necessário um controle mais frequente da glicose sanguínea, notadamente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose de metformina durante tratamento com o outro medicamento e após sua interrupção.

Diuréticos, especialmente os de alça: podem aumentar o risco de acidose lática devido ao seu potencial para diminuir a função renal.

Transportadores de cátions orgânicos (OCT): a metformina é um substrato tanto de transportadores OCT1 quanto de OCT2. A coadministração de metformina com:

- Substratos/inibidores de OCT1 (como verapamil) podem reduzir a eficácia de metformina.
- Indutores do OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia.
- Substratos/inibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe) podem diminuir a eliminação renal da metformina e assim levar a uma concentração aumentada de metformina no plasma.

Portanto, recomenda-se cautela quando estes fármacos são coadministrados com metformina e um ajuste de dose pode ser considerado, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

Interação com álcool: Aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de: jejum ou má-nutrição, insuficiência hepática. Deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

Cloridrato de metformina 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido circular, branco.

Cloridrato de metformina 850 mg apresenta-se na forma de um comprimido oblongo, branco, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Não existe regime posológico fixo para o tratamento da hiperglicemia no *Diabetes mellitus* com a metformina ou qualquer outro agente farmacológico. A posologia da metformina deve ser individualizada, tomando como bases a eficácia e a tolerância ao produto. Não deve ser excedida a dose máxima recomendada que é de 2.550 mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg. O produto deve ser administrado de forma fracionada, junto com as refeições, iniciando-se o tratamento com doses pequenas, gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia do paciente. No início do tratamento devem-se medir os níveis plasmáticos de glicose, em jejum, para avaliar a resposta terapêutica à metformina e determinar a dose mínima eficaz para o paciente. Posteriormente, deve-se medir a hemoglobina glicosilada a cada três meses. As metas terapêuticas devem ser a redução dos níveis de glicose plasmática em jejum e de hemoglobina glicosilada, para níveis normais, ou próximos dos normais, utilizando a menor dose eficaz de metformina, isoladamente ou em combinação com outros agentes.

Posologia

Comprimidos de 500 mg: a dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar), em adultos. Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2.500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose inicial é de um comprimido ao dia e a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg.

Comprimidos de 850 mg: a dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã, em adultos e crianças acima de 10 anos. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg.

Pacientes diabéticos tipo 2 (não dependentes de insulina): a metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo. Metformina e insulina podem ser usadas em combinação para que seja alcançado um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de um comprimido de 500 mg duas a três vezes ao dia, ou um comprimido de 850 mg ao dia, enquanto que a dose de insulina é ajustada com base nas determinações da glicemia.

Pacientes diabéticos tipo 1 (dependentes de insulina): a metformina e a insulina podem ser utilizadas em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de 500 mg ou 850 mg 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): a posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia).

Monoterapia na indicação em pré-diabetes: a dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico, visando a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose e/ou da HbA1C dentro do intervalo de normalidade. Recomenda-se controle regular da glicemia e tambem dos fatores de risco (vide **INDICAÇÕES**), para avaliar se o tratamento permanece sendo necessário.

Pacientes com insuficiência renal: a metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73m^2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose lática e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária é de 1.000 mg. A função renal deve ser rigorosamente monitorada, a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m^2; e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m^2. Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m^2 respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina. Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m^2 respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imadiatamente.

Doses perdidas: não se deve dobrar a dose seguinte caso haja esquecimento de uma das doses. Deve-se tomar a próxima dose normalmente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); frequência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Metabolismo e nutrição

Muito raras: acidose lática (vide **Advertências e precauções**). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se levar em consideração tal etiologia caso o paciente apresente-se com anemia megaloblástica.

Sistema nervoso central

Comuns: distúrbios do paladar.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regridem espontaneamente na maioria das vezes. Para prevení-las, recomenda-se que o produto seja administrado em 2 ou 3 tomadas diárias, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Pele e tecido subcutâneo

Muito raras: reações cutâneas como eritema, prurido e urticária.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raros: casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, que regridem com descontinuação do tratamento. Nos dados provenientes da literatura, da farmacovigilância e de estudos clínicos controlados com população pediátrica limitada (com idade entre 10 e 16 anos e tratada durante um ano), as reações adversas relatadas foram similares, em natureza e gravidade, àquelas reportadas em adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica 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.

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.

10. SUPERDOSE

Não se observou hipoglicemia com doses de até 85 g, embora tenha ocorrido acidose lática em tais circunstâncias. Grande superdose de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir à acidose lática. A acidose lática é uma emergência médica e deve ser tratada em ambiente hospitalar. O método mais eficaz para remoção do lactato e da metformina é a hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0151
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842
Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/01/2018.

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					1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
13/12/2016	2595290/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
06/07/2016	2033943/16-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2015	1076015/15-6	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	04/04/2016	APRESENTAÇÕES	VP	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
13/02/2016	1263509/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

16/06/2015	0476375/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
06/11/2013	0937259/13-8	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de metformina

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.106762/2006-63	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	24/03/2008
Nome Comercial	cloridrato de metformina	**Registro**	125680151	**Vencimento do registro**	03/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA			**Medicamento de referência**	GLIFAGE
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1256801510019	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	850 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1256801510027	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar

Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	850 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 400 ATIVA	1256801510035	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

4	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1256801510043	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1256801510051	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 400 ATIVA	1256801510061	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
7	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1256801510078	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 80 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510086	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510094	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 240 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510108	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 320 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510116	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
12	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 80 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510124	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-

Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510132	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

14	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 240 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510140	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 320 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510159	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510167	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1256801510175	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	-

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) CONSERVAR EM LOCAL FRESCO CONSERVAR EM LUGAR SECO PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	850 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1256801510183	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE PAPEL / PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1256801510205	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Cloridrato de metformina

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

500 mg e 850 mg

INDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de metformina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
Comprimido revestido de 850 mg em embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240, 320 ou 400 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 500 mg contém:
cloridrato de metformina.....500 mg*
*equivalente a 390 mg de metformina
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: amido, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio e macrogol.

Cada comprimido revestido de 850 mg contém:
cloridrato de metformina.....850 mg*
*equivalente a 663 mg de metformina
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: amido, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de:
- *Diabetes mellitus* tipo 2, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfonilureias): em adultos e crianças acima de 10 anos;
- *Diabetes mellitus* tipo 1, dependente de insulina, como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Prevenção de *diabetes mellitus* tipo 2 em pacientes com sobrepeso (IMC $\geq$ 24 kg/m^2; 22kg/m^2 entre asiáticos) com pré-diabetes (IGT e/ou IFG e/ou HbA1c aumentada), e pelo menos um fator de risco adicional (tais como hipertensão arterial, idade acima de 40 anos, dislipidemia, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes gestacional) para desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 evidente, e nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicosregulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado.
Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O estudo prospectivo randomizado "*United Kingdom Prospective Diabetes Study*" (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo de um controle intensivo da glicemia em pacientes adultos com diabetes tipo 2. A análise dos resultados para pacientes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de uma dieta isolada revelou:
− redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo tratado com metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-ano) em comparação com o grupo em dieta isolada (43.3 eventos/1.000 pacientes-ano), p= 0,0023, e em comparação aos grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia com insulina (40,1 eventos/1.000 pacientes-ano), p= 0,0034;
− redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 12,7 eventos/1.000 pacientes-ano, p= 0,017;
− redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 eventos/1.000 pacientes-ano (p= 0,011), e em comparação com grupos recebendo sulfonilureia combinada e monoterapia de insulina 18,9 eventos/1.000 pacientes-ano (p= 0,021);
− redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 18 eventos/1.000 pacientes-ano (p= 0,01).
Para metformina utilizada como terapia de segunda linha em combinação com sulfonilureia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. Em diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido.
Redução do risco ou retardo do diabetes mellitus tipo 2

O Programa de Prevenção do Diabetes *(Diabetes Prevention Program/DPP*) foi um estudo clínico multicêntrico controlado randomizado em adultos, visando avaliar a eficácia de uma modificação intensa de estilo de vida ou da metformina para prevenir ou retardar o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Os participantes do DPP (n = 3.234 durante 2,8 anos) apresentavam tolerância à glicose alterada (IGT), glicemia de normalidade alta (95-125 mg/dl), IMC ≥ 24 (≥ 22 nos asiáticos) kg/m2 e alto risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. A mudança intensiva do estilo de vida bem como a metformina reduziram significativamente o risco de desenvolver diabetes evidente em comparação com placebo, 58% (95% IC 48-66%) e 31% (95% IC 17-43%), respectivamente. Os pacientes que mais provavelmente se beneficiaram da metformina foram aqueles abaixo de 45 anos, com um IMC igual ou acima de 35 kg/m2, valor basal de glicose 2 h de 9,6-11,0 mmol/l, HbA1C basal igual ou acima de 6,0% ou com história de diabetes gestacional.
O estudo de resultados do Programa de Prevenção do Diabetes (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study / DPPOS*) é o estudo de seguimento do DPP, que inclui mais de 87% da população original do DPP para o acompanhamento em longo prazo. Entre os participantes do DPPOS (n = 2.776), a incidência cumulativa de diabetes no ano 15 é de 62% no grupo placebo, 56% no grupo metformina e 55% no grupo de modificação intensiva de estilo de vida. As taxas brutas de diabetes são de 7,0, 5,7 e 5,2 casos por 100 pessoas-ano entre participantes dos grupos placebo, metformina e modificação intensiva de estilo de vida intensivo, respectivamente. As reduções no risco de diabetes foram de 18% (taxa de risco 0,82, IC 95% 0,72-0,93, p = 0,001) para o grupo metformina e 27% (HR 0,73; IC 95% 0,65-0,83; p <0,0001) para o grupo com modificação intensiva de estilo de vida, quando comparados com o grupo placebo. Em relação ao desfecho microvascular agregado de nefropatia, retinopatia e neuropatia, o resultado não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento, porém entre os participantes que não desenvolveram diabetes durante DPP/DPPOS, a prevalência do resultado microvascular agregado foi 28% menor quando comparado com aqueles que desenvolveram diabetes (taxa de risco 0,72; IC 95% 0,63-0,83; p <0,0001).
Não foram disponibilizados dados prospectivos comparativos para a metformina sobre os resultados macrovasculares em pacientes com IGT e/ou IFG e/ou aumento da HbA1C.
Os fatores de risco publicados para o diabetes tipo 2 incluem: antecedentes étnicos asiáticos ou negros, idade acima de 40 anos, dislipidemia, hipertensão, obesidade ou sobrepeso, idade, história familiar de diabetes de 1° grau, história de *diabetes mellitus* gestacional e síndrome dos ovários policísticos (SOP) (ADA, 2013; ADA, 2015; Ferrannini et al., 2014, Alberti et al,2007).

Referências bibliográficas

UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34)*. Lancet 1998; 52:854-865.
DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2002;346:393-403.
DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program*. Diabetes Care 2003a; 26:977-80.
DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15- year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet 2015; http:77dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15) 00291-0.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: a metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos anti-hiperglicêmicos, reduzindo a glicose plasmática pós-prandial e basal. A metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não-diabéticas. Em diabéticos, a metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar hipoglicemia, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias. A metformina pode agir através de três mecanismos:
1. na redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise;
2. no músculo, através do aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glicose periférica;
3. no retardo da absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando na síntese de glicogênio e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs) conhecidos até hoje. Em humanos, independentemente de sua ação na glicemia, a metformina exerce efeito favorável sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito tem sido demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados de média a longa duração, com a metformina reduzindo os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos.
De acordo com o *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou por cerca de 10 anos mais de 7.000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.
Estudos clínicos controlados realizados numa população pediátrica limitada, com faixa etária de 10-16 anos, tratada durante um ano, evidenciaram uma resposta idêntica no controle da glicemia àquela observada em adultos.
Tem sido demonstrada uma redução de complicações diabéticas em pacientes adultos com diabetes tipo 2, tratados com este medicamento como terapia de primeira linha após a dietoterapia. Em estudos clínicos, o uso de metformina está associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.
Farmacocinética: Absorção: após uma dose administrada por via oral o $C_{máx}$ é atingido em 2,5 horas ($T_{máx}$) entre 1,5 e 3,5. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina 500 mg ou 850 mg é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%. Após administração oral, a absorção de metformina é

saturável e incompleta. É assumido que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas posológicos recomendados, as concentrações plasmáticas de metformina em estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas, sendo geralmente inferiores a 1 micrograma/mL. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ($C_{máx}$) não excederam 5 microgramas/mL, inclusive nas doses mais elevadas. A ingestão de alimentos reduz a quantidade de metformina absorvida e retardam ligeiramente sua absorção. Após administração de uma dose de 850 mg observou-se concentração plasmática máxima 40% menor, redução de 25% na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos no tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Desconhece-se a importância clínica destas reduções.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina é distribuída pelos eritrócitos. A concentração máxima sanguínea é mais baixa do que a concentração máxima plasmática, ocorrendo aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (Vd) encontra-se na faixa 63-276.

Metabolismo: a metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabólitos em humanos.

Eliminação: a depuração renal (*clearance*) da metformina é superior a 400 mL/min, o que indica que a eliminação se dá por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal estiver prejudicada, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

Farmacocinética em populações especiais: estudos com dose única: após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, pacientes pediátricos apresentaram perfil farmacocinético similar ao observado em adultos saudáveis.

Estudos com dose múltipla: os dados são restritos a um estudo. Após doses repetidas de 500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia durante sete dias em pacientes pediátricos, a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a exposição sistêmica (AUC0-t) foram reduzidas aproximadamente em 33% e 40 % respectivamente, em comparação com pacientes adultos que receberam doses repetidas de 500 mg duas vezes ao dia durante 14 dias. Isso apresenta relevância clínica limitada, uma vez que a dose é titulada individualmente com base no controle glicêmico.

Estudos de interação medicamentosa

Nifedipino: estudo de interação em dose única metformina-nifedipino em voluntários sadios normais demonstrou que a coadministração destes dois fármacos aumentou o C_{max} e a AUC da metformina no plasma em 20% e 9% respectivamente, e aumentou a quantidade de metformina excretada na urina. T_{max} e a meia-vida de metformina não foram afetadas. O nifedipino parece aumentar a absorção de metformina. A metformina acarretou efeitos mínimos sobre a farmacocinética do nifedipino.

Furosemida: estudo de interação em dose única metformina-furosemida em indivíduos sadios demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os fármacos foram afetados pela coadministração. A furosemida aumentou o C_{max} da metformina no plasma e no sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrada com metformina, a furosemida apresentou C_{max} e AUC respectivamente 31% e 12% menores do que quando administrada isoladamente, sendo que a meia-vida terminal foi reduzida em 32%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da furosemida. Não existem informações disponíveis a respeito da interação entre metformina e furosemida quando administradas de forma crônica.

Antagonistas da vitamina K: em um estudo de interação farmacocinética, a metformina aumentou a taxa de eliminação da varfarina.

Fármacos catiônicos: além da interação com substratos/inibidores/indutores de OCT (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**), outros fármacos catiônicos (como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular renal possuem teoricamente potencial para interagir com a metformina por meio da competição pelos sistemas comuns de transporte tubular renal.

Propranolol: em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do propranolol não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

Ibuprofeno: em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do ibuprofeno não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

Dados de segurança pré-clínica: dados pré-clínicos não evidenciaram nenhum risco especial em humanos, com base em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose lática, cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável,insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73m^2);
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque;
- insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina e ocasionar acidose lática. Desta forma, o emprego da metformina deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45mL/min/1,73m^2 para administração intravenosa, ou em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min 1,73/m^2 para administração intra-arterial. A retomada do uso da metformina não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.
Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias eletivas de grande porte, com a retomada do uso não devendo se dar antes de 48 horas, ocorrendo somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose lática: é uma complicação metabólica muito rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato). Fatores de risco incluem diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, infecção grave, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipóxia (tais como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio) ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose lática, como os NRTIs – Nucleosídeos Inibidores da Trascriptase Reversa (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).
A acidose lática pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose lática em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.
Em situações que a função renal possa tornar-se prejudicada de forma aguda (vide **CONTRAINDICAÇÕES**) como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados), a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.
Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos em combinação com metformina deve ser feito com cautela e acompanhado de monitoramento rigoroso da função renal.
A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Os seguintes sintomas não-específicos podem ser sinais de acidose láctica: cãibras musculares, distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.
O diagnóstico laboratorial consiste em queda do pH sanguíneo (abaixo de 7,35), níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/L e um aumento do hiato aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose láctica, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais bem como a condição da função renal.
Função renal: a taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal.
A diminuição da função renal em pacientes idosos é frequente e assintomática. É necessária cautela especial em situações nas quais a função renal possa estar marcantemente prejudicada, como devido à desidratação (diarreia ou vômitos graves ou prolongados) ou quando se inicia tratamento com fármacos que possam comprometer a função renal agudamente (como antihipertensivos, diuréticos e AINEs). Nas condições agudas mencionadas, a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.
Nestes casos, é igualmente recomendado verificar a função renal antes de se iniciar o emprego da metformina.
Função cardíaca: pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal.
Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina pode ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada.
Associação com contrastes iodados: metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável.
Cirurgia : metformina deve ser descontinuada 48 horas antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.
Gravidez e lactação: O diabetes sem controle durante a gravidez (gestacional ou permanente) é associado com aumento do risco de anomalias congênitas e mortalidade perinatal. Uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênitas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais à gestação, desenvolvimento embrionário ou fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. Entretanto, ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, recomenda-se que o pré-diabetes e o diabetes não sejam tratados com metformina. Nos diabéticos, a insulina deve ser utilizada para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia.
Categoria de risco na gravidez: B
Lactação: a metformina é excretada no leite de ratas lactantes. A metformina é excretada no leite humano em quantidades muito pequenas. Nenhum efeito adverso foi observado em recém-nascidos amamentados. No entanto, como os dados disponíveis são limitados, a

amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Deve-se decidir entre interromper a lactação ou descontinuar o tratamento com metformina, levando-se em conta os benefícios do aleitamento materno, a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial de efeitos adversos no lactente.

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

Efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: a metformina como monoterapia não causa hipoglicemia e, portanto, não tem efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente antidiabético (sulfonilureia, insulina, meglitinida).

Idosos: é recomendável que a dose de metformina seja ajustada com base na função renal, devido ao potencial para redução desta função em idosos. É necessária avaliação regular da função renal.

Crianças e adolescentes: o diagnóstico da *diabetes mellitus* tipo 2 deve ser confirmado antes de se iniciar o tratamento com metformina. Durante estudos clínicos controlados com a duração de um ano, não foram observados efeitos sobre o crescimento e puberdade, não havendo, contudo, informação disponível em longo prazo nestes pontos específicos. Por isso, recomenda-se acompanhamento cuidadoso destes parâmetros em crianças tratadas com metformina, especialmente na pré-puberdade.

Crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos: somente 15 crianças com idade compreendida entre 10 e 12 anos foram incluídas nos estudos clínicos controlados conduzidos em crianças e adolescentes. Embora a eficácia e segurança da metformina nestas crianças não difiram daquelas em crianças mais velhas e adolescentes, recomenda-se um cuidado especial na prescrição a crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos.

Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Outras precauções: todos os pacientes devem prosseguir em sua dieta, com distribuição regular de consumo de carboidratos ao longo do dia. Pacientes com excesso de peso devem continuar com dieta de restrição calórica. As análises laboratoriais habituais para controle do diabetes devem ser realizadas regularmente. A metformina, utilizada isoladamente, não causa hipoglicemia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou outros antidiabéticos orais (ex. sulfonilureias ou meglitinidas). A metformina, em associação com a insulina, tem sido utilizada no tratamento do diabetes Tipo 1, em pacientes selecionados; os benefícios clínicos desta combinação, porém, não estão formalmente estabelecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas: meios de contraste iodados: o uso da metformina deve ser descontinuado 48 h antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73m^2 recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73m^2 quando a administração for intra-arterial (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

Associações a serem empregadas com cautela: medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos: pode ser necessário um controle mais frequente da glicose sanguínea, notadamente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose de metformina durante tratamento com o outro medicamento e após sua interrupção.

Diuréticos, especialmente os de alça: podem aumentar o risco de acidose lática devido ao seu potencial para diminuir a função renal.

Transportadores de cátions orgânicos (OCT): a metformina é um substrato tanto de transportadores OCT1 quanto de OCT2. A coadministração de metformina com:

- Substratos/inibidores de OCT1 (como verapamil) podem reduzir a eficácia de metformina.
- Indutores do OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia.
- Substratos/inibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe) podem diminuir a eliminação renal da metformina e assim levar a uma concentração aumentada de metformina no plasma.

Portanto, recomenda-se cautela quando estes fármacos são coadministrados com metformina e um ajuste de dose pode ser considerado, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

Interação com álcool: Aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de: jejum ou má-nutrição, insuficiência hepática. Deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

Cloridrato de metformina 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido circular, branco.

Cloridrato de metformina 850 mg apresenta-se na forma de um comprimido oblongo, branco, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Não existe regime posológico fixo para o tratamento da hiperglicemia no *Diabetes mellitus* com a metformina ou qualquer outro agente farmacológico. A posologia da metformina deve ser individualizada, tomando como bases a eficácia e a tolerância ao produto. Não deve ser excedida a dose máxima recomendada que é de 2.550 mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg. O produto deve ser administrado de forma fracionada, junto com as refeições, iniciando-se o tratamento com doses pequenas, gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia do paciente. No início do tratamento devem-se medir os níveis plasmáticos de glicose, em jejum, para avaliar a resposta terapêutica à metformina e determinar a dose mínima eficaz para o paciente. Posteriormente, deve-se medir a hemoglobina glicosilada a cada três meses. As metas terapêuticas devem ser a redução dos níveis de glicose plasmática em jejum e de hemoglobina glicosilada, para níveis normais, ou próximos dos normais, utilizando a menor dose eficaz de metformina, isoladamente ou em combinação com outros agentes.

Posologia

Comprimidos de 500 mg: a dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar), em adultos. Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2.500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose inicial é de um comprimido ao dia e a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg.

Comprimidos de 850 mg: a dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã, em adultos e crianças acima de 10 anos. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg.

Pacientes diabéticos tipo 2 (não dependentes de insulina): a metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo. Metformina e insulina podem ser usadas em combinação para que seja alcançado um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de um comprimido de 500 mg duas a três vezes ao dia, ou um comprimido de 850 mg ao dia, enquanto que a dose de insulina é ajustada com base nas determinações da glicemia.

Pacientes diabéticos tipo 1 (dependentes de insulina): a metformina e a insulina podem ser utilizadas em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de 500 mg ou 850 mg 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): a posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia).

Monoterapia na indicação em pré-diabetes: a dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico, visando a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose e/ou da HbA1C dentro do intervalo de normalidade. Recomenda-se controle regular da glicemia e tambem dos fatores de risco (vide **INDICAÇÕES**), para avaliar se o tratamento permanece sendo necessário.

Pacientes com insuficiência renal: a metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73m^2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose lática e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária é de 1.000 mg. A função renal deve ser rigorosamente monitorada, a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m^2; e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m^2. Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m^2 respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina. Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m^2 respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imadiatamente.

Doses perdidas: não se deve dobrar a dose seguinte caso haja esquecimento de uma das doses. Deve-se tomar a próxima dose normalmente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); frequência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Metabolismo e nutrição

Muito raras: acidose lática (vide **Advertências e precauções**). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se levar em consideração tal etiologia caso o paciente apresente-se com anemia megaloblástica.

Sistema nervoso central

Comuns: distúrbios do paladar.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regridem espontaneamente na maioria das vezes. Para prevení-las, recomenda-se que o produto seja administrado em 2 ou 3 tomadas diárias, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Pele e tecido subcutâneo

Muito raras: reações cutâneas como eritema, prurido e urticária.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raros: casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, que regridem com descontinuação do tratamento. Nos dados provenientes da literatura, da farmacovigilância e de estudos clínicos controlados com população pediátrica limitada (com idade entre 10 e 16 anos e tratada durante um ano), as reações adversas relatadas foram similares, em natureza e gravidade, àquelas reportadas em adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica 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.

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.

10. SUPERDOSE

Não se observou hipoglicemia com doses de até 85 g, embora tenha ocorrido acidose lática em tais circunstâncias. Grande superdose de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir à acidose lática. A acidose lática é uma emergência médica e deve ser tratada em ambiente hospitalar. O método mais eficaz para remoção do lactato e da metformina é a hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0151
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842
Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/01/2018.

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					1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
13/12/2016	2595290/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
06/07/2016	2033943/16-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2015	1076015/15-6	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	04/04/2016	APRESENTAÇÕES	VP	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
13/02/2016	1263509/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

16/06/2015	0476375/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
06/11/2013	0937259/13-8	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: METROFARMA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.023714/0038	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	21/01/2002
Nome Comercial	METROFARMA	**Registro**	110850021	**Vencimento do registro**	01/2027
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA monoidratado			**Medicamento de referência**	-
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 50 AMP VD AMB X 2 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500210011	SOLUÇAO INJETAVEL	21/01/2002	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA **CNPJ:** - 06.628.333/0001-46 **Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	5 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500210028	SOLUÇAO INJETAVEL	21/01/2002	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA **CNPJ:** - 06.628.333/0001-46 **Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

METROFARMA

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

5mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
METROFARMA
cloridrato de metoclopramida
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 5mg/mL: Caixas com 50 e 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém 5mg de cloridrato de metoclopramida.
Excipientes: metabissulfito de sódio, ácido láctico, hidróxido de sódio e água para injetáveis q.s.p.

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de:
- distúrbios da motilidade gastrintestinal e
- náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).
METROFARMA é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrintestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e a segurança antiemética de METROFARMA – 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 de METROFARMA em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum a 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
METROFARMA 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 esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados.
Aumenta o tônus de repouso do esfíncter 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
METROFARMA 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;
- 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 aumentoda ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária.

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 METROFARMA 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 METROFARMA, 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 METROFARMA deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM).
Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.
Metrofarma 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 METROFARMA 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 tricíclicos, 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.

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
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 ≤ 15 mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.
Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa (“clearance” de creatinina de 15 – 60 mL/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.
• Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.
• Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. È necessária cuidadosamonitoração da concentração plasmática da digoxina.
• Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessária cuidados 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
METROFARMA deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz e 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 o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Solução aquosa, incolor, estéril.

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
Não deve ser misturado a outros medicamentos na mesma aplicação.

Solução injetável via intravenosa
A injeção intravenosa de METROFARMA 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 METROFARMA 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 METROFARMA administrado 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%)
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 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.

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 (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e anti-parkinsonianos 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

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S.: 1.1085.0021
Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes - CRF-CE n° 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

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 21/03/2014.



BU010PRb

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**
28/07/2014	0609010149	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 (5mg/mL). Caixas com 50 ou 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL.
-	-	10756- SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação à Intercambialidade	-	-	-	-	Inclusão da informação referente a Intercambialidade do Medicamento no campo "Identificação do Medicamento" em adequação a RDC 58/2014.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (5mg/mL). Caixas com 50 ou 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL

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, fosfato sódico de riboflavina, DEXPANTENOL			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	POLIVITAMINICOS SEM MINERAIS			**ATC**	
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
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TIAMINA CLORIDRATO DE PIRIDOXINA NICOTINAMIDA fosfato sódico de riboflavina DEXPANTENOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0008-44 **Endereço:** - - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ				

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	SOL INJ IM CT 10 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1038700290020	SOLUÇAO INJETAVEL	18/03/1999	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TIAMINA CLORIDRATO DE PIRIDOXINA NICOTINAMIDA fosfato sódico de riboflavina DEXPANTENOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0001-78 **Endereço:** RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA **CNPJ:** - 17.174.657/0008-44 **Endereço:** - - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

HYPLEX B®
vitaminas do complexo B
Solução Injetável

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO

Solução injetável, estéril e apirogênica.
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
riboflavina 5` fosfato sódio (vit. B2) ..... 1 mg
cloridrato de piridoxina (vit. B6) ..... 2 mg
nicotinamida (vit. PP) ..... 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 DA 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 freqüentes, 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 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 (pronto-atendimento). 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.
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 utilizada 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 sangüíneo, 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15ºC e 30ºC) e 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 prazo de validade vencido.

Para sua segurança mantenha o medicamento na embalagem original.

Solução límpida, coloração amarela intensa 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

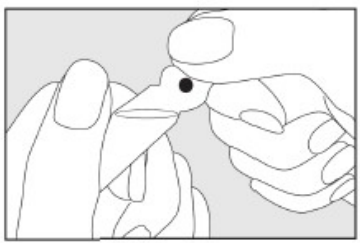
POSOLOGIA

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.

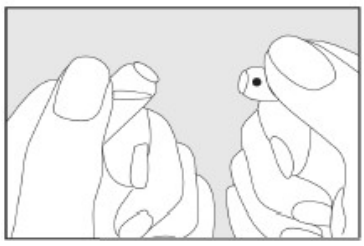
Para administração intravenosa, **Hyplex B®** deve ser previamente diluído em soro fisiológico 0,9% ou glicosado 5% em um volume maior ou igual a 500 mL, sendo preferencialmente 1000 mL e infundido lentamente (gota-a-gota).

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, em direção contrária ao ponto (ou seja, para baixo), 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual www.nuvis.ce.gov.br ou Municipal.

10- SUPERDOSE

Não existem relatos de efeitos atribuíveis a superdosagens. As manifestações alérgicas deverão ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticóides. Nas reações anafiláticas, utilizar adrenalina (subcutânea 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.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0387.0029
Farm. Resp.: Dra. Sinara P. A. Lopes
CRF MG 8993

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

COD.: 1209.0093-999 Versão B



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FOSFATO DISSODICO DE DEXAMETASONA

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	25351.033364/0135	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	13/03/2002
Nome Comercial	FOSFATO DISSODICO DE DEXAMETASONA	**Registro**	103870047	**Vencimento do registro**	03/2027
Princípio Ativo	FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA			**Medicamento de referência**	Decadron
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			**ATC**	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1038700470010	SOLUÇAO INJETAVEL	13/03/2002	24 meses

Princípio Ativo	FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRA-ARTICULAR INTRALESIONAL INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	4 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2,5 ML ATIVA	1038700470029	SOLUÇAO INJETAVEL	13/03/2002	24 meses

Princípio Ativo	FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRA-ARTICULAR INTRALESIONAL INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não



fosfato dissódico de dexametasona
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

fosfato dissódico de dexametasona
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Solução injetável

HYPOFARMA

Forma farmacêutica e apresentações

Solução Injetável
Caixa com 50 ampolas de 1 mL (2mg/mL)
Caixa com 50 ampolas de 2,5 mL (4mg/mL)

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1mL de solução injetável contém:
fosfato dissódico de dexametasona.....2,19 mg
(Equivalente a 2 mg de fosfato de dexametasona).
excipientes (citrato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio e água para injetáveis) q.s.p ..... 1 mL

Cada ampola de 2,5 mL de solução injetável contém por mL:
fosfato dissódico de dexametasona.....4,37 mg
(Equivalente a 4 mg de fosfato de dexametasona).
excipientes (citrato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio e água para injetáveis) q.s.p..... 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O 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:
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 zoster oftálmico, irite e iridociclite não especificada, coriorretinite, uveíte posterior e coroidite difusas, neurite óptica, oftalmia simpática e inflamação do segmento anterior do olho.
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
A. Síndrome da angústia respiratório 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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego foram randomizadas 123 crianças com suspeita de artrite bacteriana hematógena 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 hematógena. Estes resultados sugerem que com 4 dias de uso de dexametasona em baixas doses administradas precocemente, beneficia crianças com artrite séptica hematógena.
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 aqueles 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.

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. 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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
O 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

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é contraindicado em infecções fúngicas sistêmicas (vide "Precauções e Advertências: 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

O fosfato dissódico de dexametasona contém bissulfito 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 sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade a sulfito é encontrada mais frequentemente em indivíduos asmáticos 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, terapêutica com corticosteroides deve ser utilizada com muita cautela nestes pacientes.

Doses médias e altas 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 altas 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 fármacos 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 o término 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 à possibilidade de prejudicar-se 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, devem-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 mais estreita observação, dada a possibilidade de ocorrer reativação da moléstia. Durante tratamento corticosteroide prolongado, 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 hipercortisonismo. 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 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 *sepsis*, 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 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 se terem 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 anti-tumor.
Medicamento: aldesleucina.
Efeito da interação: redução do limiar de convulsão.
Medicamento: bupropiona.
Efeito da interação: redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.
Medicamento: darunavir, desatinibe, etavirina, fosamprenavir, imatinibe, ixabelpilona, lapatinibe, nilotinibe, praziquantel, quetiapina, romidepsina, sunitinibe, tensirolimus.
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: acenocoumarol, dicumarol, fenprocoumona, 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, oflaxacino, 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, hexafluorônio, metocurine, mivacúrio, pancurônio, pipecurônio, rocurônio, tubecurarina, vecurônio.
Efeito da interação: redução da eficácia da dexametasona.
Medicamento: aminoglutatimida, 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, mifepristone, 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 da 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 varíola, 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: aprepitante, fosaprepitante.
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, everolimus, mifepristone, 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 mieloproliferaticos do sargramostim.
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
Exames Laboratorial: dosagem sérica de digoxina.
Efeito da interação: redução da retenção de I^{131} e da concentração de iodeto ligado à proteína.
Exames Laboratorial: cintilografia tireoidiana diagnóstica e de controle para tireoidites.
Efeito da interação: resultado falso-negativo.
Exames Laboratorial: teste de nitrotetrazólio azul, testes dermatológicos.

A literatura cita ainda as seguintes interações, apesar de não possuírem 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

O fosfato dissódico de dexametasona deve ser armazenado em sua embalagem original, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após diluição, a solução é estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O fosfato dissódico de dexametasona apresenta-se na forma de solução injetável, estéril, límpida, incolor. Após diluição, a solução apresenta-se 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

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é apresentado nas seguintes concentrações: fosfato dissódico de dexametasona injetável 4 mg - cada mL contém 4,37 mg de fosfato de dexametasona; fosfato dissódico de dexametasona injetável injetável 2 mg - cada mL contém 219 mg de fosfato de dexametasona. 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 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 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 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 em injeção intravenosa, seguida imediatamente pela mesma dose em gotejamento intravenoso. A terapia com fosfato dissódico de dexametasona é auxiliar e não substituta da terapia convencional (vide “Precauções e Advertências”).

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 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 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 7-10 dias. Quando se requer terapia de manutenção, deve-se passar para fosfato dissódico de dexametasona oral, tão logo seja possível.

Sugestão de esquema posológico em altas doses no edema cerebral (vide Quadro abaixo).

Esquema de altas doses proposto para edema cerebral

	Adultos	**Crianças (35kg ou mais)**	**Crianças (menos de 35kg)**
Dose inicial	**50 mg IV**	**25 mg IV**	**20 mg IV**
1º dia	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
2º dia	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
3º dia	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
4º dia	4 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV a cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas
5º – 8º dia	4 mg IV a cada 4 horas	4 mg IV a 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, fosfato dissódico de dexametasona comprimidos ou fosfato dissódico de 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 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.

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:

1º 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.

2º dia: 2 comprimidos de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

3º dia: 2 comprimidos de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

4º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

5º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

6º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

7º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

8º 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 da injeção (mL)	Quantidade de fosfato dissódico de dexametasona (mg)
Grandes articulações (ex.joelho)	0,5 a 1	2 a 4
Pequenas articulações (ex. interfalangeanas, temporomandibular)	0,2 a 0,25	0,8 a 1
Bolsas sinoviais	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
Glânglios (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.

Síndrome da angústia respiratória do recém nascido: profilaxia pré-natal.
A posologia recomendada de fosfato dissódico de dexametasona é de 5 mg (1,25 mL), administrado por via intramuscular na mãe 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.
Musculoesqueléticos: 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 e 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, como nos traumas, na cirurgia ou nas enfermidades, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabete melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos e hirsutismo.
Oftálmicos: Catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma e exoftalmia.
Metabólicos: Balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.
Cardiovasculares: Ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica em crianças nascidas abaixo do peso (ver item "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 com 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 (<1/1000): edema no local de aplicação, dor no local de aplicação, edema facial, edema periorbitário, irritação nos olhos, edema, erupção eritrematosa, alteração da visão, palpitações, sonolência, tremor, pânico, depressão ardor anal, dor ou ardor vaginal, sensação de frio, sensação de ardor, palidez e vômito.
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.

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.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0387.0047
Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade

CRF – MG 13603

Registrado e fabricado por:

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G

CNPJ: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRICÃO 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**
16/08/2016	2188808/16-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Inclusão inicial de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP/VPS	Todas
05/11/2018	*será gerado após a presente transação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Harmonização de Texto de Bula em conformidade com a Bula do Medicamento Referência publicada no Bulário Eletrônico em 21/08/2018 sob expediente nº 0825062/18-6	VP/VPS	Todas

diazepam

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

5 mg/mL

diazepam

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
diazepam

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução injetável

APRESENTAÇÃO:
5 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO INTRAMUSCULAR/ INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
diazepam.....5 mg
Excipiente q.s.p.....1 mL
(álcool benzílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O diazepam solução injetável é indicado para sedação basal antes de procedimentos terapêuticos ou intervenções tais como: cardioversão, cateterismo cardíaco, endoscopia, exames radiológicos, pequenas cirurgias, redução de fraturas, biópsias, curativos em queimados, etc., com o objetivo de aliviar a tensão, ansiedade ou o estresse agudo e para diminuir a lembrança de tais procedimentos. É igualmente útil no pré-operatório de pacientes ansiosos e tensos.
Na psiquiatria, diazepam solução injetável é usado no tratamento de estados de excitação associados à ansiedade aguda e pânico, assim como na agitação motora e no *delirium tremens.*
O diazepam também é indicado para o tratamento agudo do *status epilepticus* e outros estados convulsivos (por exemplo, convulsões sofridas por pacientes com tétano). Caso o diazepam seja considerado para o tratamento da eclampsia, é necessário avaliar os possíveis riscos para o feto e os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.
O diazepam é útil como adjuvante no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumatismos localizados (ferimento, inflamação). Pode igualmente ser usado no tratamento da espasticidade devido a lesão dos neurônios intermediários espinhais e supra espinhais tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome da pessoa rígida (síndrome de Stiff-Person).

2. RESULTADO DE EFICÁCIA
Ansiedade
Os benzodiazepínicos, em comparação com outros ansiolíticos, parecem atuar mais nos sintomas somáticos da ansiedade. Parece haver pouca diferença entre os benzodiazepínicos em relação à eficácia como ansiolíticos. Entretanto, fatores farmacocinéticos podem ser importantes para a escolha do benzodiazepínico. Os benzodiazepínicos de meia-vida longa (p.ex.: diazepam ou clonazepam) são associados a menores sintomas interdoses e menor intensidade de síndrome de abstinência, enquanto os que não sofrem metabolização hepática e não apresentam metabólitos ativos (p.ex.: lorazepam) seriam mais indicados para pacientes com diminuição da função hepática.
Avaliando o efeito da gepirona em comparação com o diazepam e o placebo, embora a gepirona tenha apresentado um efeito ansiolítico em relação ao placebo, esse efeito foi menos robusto e consistente que o diazepam, aparecendo após seis semanas de tratamento, enquanto o efeito do diazepam pôde ser observado após uma semana. Além disso, o grupo tratado com gepirona apresentou uma taxa de abandono mais alta que os demais grupos após oito semanas de tratamento (gepirona 58%, diazepam 34% e placebo 42%). Entretanto, a retirada abrupta da medicação acarretou aumento da ansiedade apenas no grupo diazepam. [1]

Espasmos musculares
A terapêutica com diazepam é indicada e eficaz como adjuvante no tratamento de espasmos musculares causados por espasmo reflexo a patologia local como inflamação ou trauma, espasticidade causada por lesões de neurônio motor ou atetose e também, para alívio da espasticidade na esclerose múltipla e lesões medulares. Porém, poderá ocorrer tolerância sendo necessária a alternância de doses e/ou modificação da terapêutica. [2]
A atividade miotonolítica de um novo relaxante muscular, DS 103-182, foi comparada com a atividade do diazepam em um estudo duplo-cego randomizado em 30 pacientes acometidos com espasmos musculares causados por desordens nos segmentos lombar e cervical da espinha. 15 pacientes receberam 5 mg de DS 103-182 e 15 pacientes receberam diazepam no regime de 3 doses por dia. Os dois medicamentos foram bem tolerados e eficazes na redução dos espasmos musculares. [3]

Crises convulsivas e epiléticas
O diazepam é a droga de escolha para o tratamento inicial de uma crise epiléptica. Essa droga é eficaz no controle das crises em cerca de 75-90% dos casos. A via intramuscular nestes casos não deve ser utilizada, por apresentar absorção lenta, atingindo níveis séricos apenas após 60-90 minutos, sendo, portanto, ineficiente no controle das crises.[4]
As drogas mais eficientes na fase aguda do estado de mal epiléptico são os benzodiazepínicos.
O diazepam é usado em *bolus* e sem diluição, inicialmente na dose de 10 mg em adultos (não ultrapassar 40 mg) e 0,2 a 0,3 mg/kg em crianças, não excedendo a velocidade de infusão de 2 a 5 mg/min em adultos e 1 mg/kg/min em crianças. Os principais efeitos colaterais são depressão da consciência e depressão respiratória. O controle do estado de mal epiléptico pode ser obtido entre 1 e 10 minutos após a administração do diazepam. [5]

Sedação
Os benzodiazepínicos são grupo de fármacos mais confiável na busca de amnésia anterógrada, apresenta alto índice terapêutico e propriedades ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes e certo grau de relaxamento muscular que o tornaram a classe de sedativos mais utilizados em terapia intensiva.
Dentre os agentes mais utilizados, o diazepam é a melhor escolha para períodos mais longos sob sedação, pois em tais casos a produção de metabólitos ativos não representa problemas. A dose preconizada é de 0,1 a 0,2 mg.kg-1, e a administração por via parenteral é dolorosa, especialmente devido ao emprego de propilenoglicol como solvente.[6]

Referências bibliográficas
1. ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli and ZORZETTO FILHO, Dirceu. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2001, vol.23, n.4, pp. 233-242. ISSN 1516-4446. doi: 10.1590/S1516-44462001000400011.
2. DeLee JC & Rockwood CA: Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. Curr Ther Res 1980; 27:64-74.

3. HENNIES, O. L. A new skeletal muscle relaxant (DS 103-282) compared to diazepam in the treatment of muscle spasm of local origin. The Journal of International Medical Research. 1981, pp. 62 – 68.
4. CASELLA, E.B.; MÂNGIA, C.M.F. Abordagem da crise convulsiva aguda e estado de mal epiléptico em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75(Supl 2):s197-s206
5. GARZON, Eliana. Estado de mal epiléptico. J epilepsy clin. neurophysiol. [online]. 2008, vol. 14, suppl. 2, pp. 7-11. ISSN 1676-2649.
6. BENSEÑOR, F. E. M.; CICARELLI, D. D. Sedation and analgesia in intensive care. Rev. Bras. Anestesiol. Vol. 53. Nº 5. Campinas. Sept./Oct. 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O modo de ação dos benzodiazepínicos não está totalmente elucidado. É um hipno-sedativo da classe dos benzodiazepínicos que aumenta a ligação de ácido gama-aminobutírico (GABA), potente depressor do SNC, a receptores específicos, situados principalmente em sistema límbico e formações reticulares neocortical e mesencefálica, produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, miorrelaxantes, anticonvulsivantes e efeitos amnésicos. Os benzodiazepínicos podem produzir todos os níveis de depressão do sistema nervoso central, de sedação moderada a hipnose e coma.

Farmacocinética

Absorção

O diazepam é rápida e completamente absorvido após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30 a 90 minutos. Por via intramuscular, a absorção é igualmente completa embora nem sempre mais rápida que por administração oral.

Distribuição

O diazepam e seus metabólitos possuem uma alta ligação às proteínas plasmáticas (diazepam: 98%); eles atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e são também encontrados no leite materno em concentrações de aproximadamente um décimo da concentração sérica materna.

Metabolismo

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

Eliminação

A curva concentração plasmática/tempo do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de 20-50 horas). A meia-vida de eliminação terminal (t1/2) do metabólito ativo nordiazepam é de aproximadamente 100 horas, dependendo da idade e da função hepática. O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 70%), sob a forma livre ou predominantemente conjugada.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O diazepam não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer um dos excipientes que compõe este medicamento, e a pacientes dependentes de outras drogas, inclusive álcool, exceto neste último caso, quando utilizado para o tratamento dos sintomas agudos de abstinência.

Evitar o uso em pacientes que apresentem glaucoma de ângulo.

Deve ser evitado por pacientes com insuficiência respiratória grave e síndrome da apneia do sono. O diazepam deve ser utilizado com precaução por pacientes portadores de *miastenia gravis* devido ao relaxamento muscular preexistente.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam, em especial por via IV, a idosos, pacientes com doenças muito graves e aqueles com reserva pulmonar limitada, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia e/ou parada cardíaca. O uso concomitante de barbituratos, álcool ou outros agentes depressores do sistema nervoso central, aumenta a depressão com consequente risco aumentado da ocorrência de apneia. Pacientes idosos ou debilitados devem usar doses menores.

Devem ser observadas as precauções usuais no caso de pacientes com comprometimento das funções renal e hepática. O diazepam está também associado a um fenômeno de dependência física e psíquica que aumenta com a dose e a duração do tratamento. Este fenômeno pode resultar numa intensificação da insônia e da ansiedade no caso de haver uma parada brusca da medicação.

O diazepam não deve ser usado isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão porque pode desencadear o suicídio.

Dependência

Pode ocorrer dependência quando da terapia com benzodiazepínicos. O risco é mais evidente em pacientes sob uso prolongado com altas dosagens e particularmente em pacientes predispostos, com história de alcoolismo, abuso de drogas, forte personalidade ou outros distúrbios psiquiátricos graves. No sentido de minimizar o risco de dependência, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto à indicação e devem ser administrados por período de tempo o mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Abstinência

O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais. Nos casos menos graves, os sintomas da abstinência podem restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia e dificuldade de concentração. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, tais como sudorese, espasmos musculares e abdominais, alterações na percepção e, mais raramente delírio e convulsões. Na ocorrência de sintomas de abstinência, é necessário um acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada e deve ser adotado um esquema de retirada gradual do medicamento.

Gravidez e amamentação

O diazepam e seus metabólitos atravessam a barreira placentária e atingem o leite materno. A administração contínua de benzodiazepínicos durante a gravidez pode originar hipotensão, diminuição da função respiratória e hipotermia no recém-nascido. Sintomas de abstinência em recém-nascidos têm sido ocasionalmente relatados com o uso de benzodiazepínicos. Cuidados especiais devem ser observados quando o diazepam solução injetável é utilizado durante o trabalho de parto, quando altas doses podem provocar irregularidades no trabalho cardíaco do feto e hipotonia, dificuldade de sucção, hipotermia no neonato. Antes da decisão de administrar diazepam durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre – como deveria ocorrer sempre com outras drogas – os possíveis riscos para o feto devem ser comparados com os benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

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

Pediatria
Deve-se lembrar que o sistema enzimático envolvido no metabolismo da droga não está totalmente desenvolvido no recém-nascido (especialmente em prematuros). O álcool benzílico, presente na fórmula do produto, pode provocar lesões irreversíveis no recém-nascido, principalmente em prematuros. Por isso, para estes pacientes, o diazepam solução injetável só pode ser usado caso não estejam disponíveis alternativas terapêuticas.

Idosos
A eliminação pode ser prolongada nos idosos, e consequentemente, a concentração plasmática pode demorar a atingir o estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*).
Devem ser adotados cuidados extremos ao se administrar diazepam a idosos, em especial por via IV, pois existe a possibilidade de ocorrer apneia e/ou parada cardíaca.

Interferências na capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Tem sido descrito que a administração concomitante de cimetidina (mas não ranitidina) retarda o *clearance* do diazepam. Existem igualmente estudos mostrando que a disponibilidade metabólica da fenitoína é afetada pelo diazepam. Por outro lado, não existem interferências com os antidiabéticos, anticoagulantes e diuréticos comumente utilizados. Se diazepam é usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central, tais como: neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos e anestésicos, os efeitos destes medicamentos podem potencializar ou serem potencializados pelo diazepam. O uso simultâneo com levodopa pode diminuir o efeito terapêutico da levodopa.

Interferências em exames laboratoriais
Pode ocorrer elevação das transaminases e da fosfatase alcalina.

Outras interações
Este medicamento não deve ser consumido concomitantemente com bebidas alcoólicas, pois pode aumentar os efeitos indesejáveis do medicamento e do álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.
O diazepam injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC), protegido da luz.
Aspectos físicos: ampolas de vidro âmbar contendo 2 mL.
Características organolépticas: líquido incolor a amarelado, 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
Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada. As doses usuais diárias recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitem de doses mais elevadas.
As doses parenterais recomendadas para adultos e adolescentes variam de 2 a 20 mg IM ou IV, dependendo do peso corporal, indicação e gravidade dos sintomas. Em algumas indicações (tétano, por exemplo) podem ser necessárias doses mais elevadas.
A administração intravenosa de diazepam deve ser lenta (0,5 a 1 mL/minuto), pois a administração excessivamente rápida pode provocar apneia; instrumental de reanimação deve estar disponível para qualquer eventualidade.

Instruções posológicas especiais
Anestesiologia
- Pré-medicação: 10 a 20 mg IM (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg), uma hora antes da indução anestésica;
- Indução anestésica: 0,2 a 0,5 mg/kg IV;
- Sedação basal antes de procedimentos terapêuticos, diagnósticos ou intervenções: 10 a 30 mg IV (crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg);

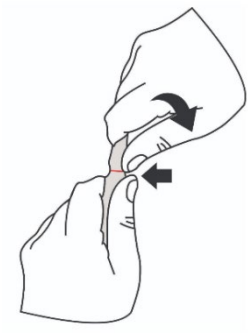
O melhor método para adaptar a posologia às necessidades de cada paciente consiste em se administrar uma dose inicial de 5 mg (1 mL), ou 0,1 mg/kg, e doses subsequentes de 2,5 mg a cada 30 segundos (ou 0,05 mg/kg) até que haja oclusão palpebral.

Ginecologia e obstetrícia
Eclampsia: durante a crise convulsiva: 10 a 20 mg IV; doses adicionais segundo as necessidades, por via IV ou gota/gota (até 100 mg/24 horas).
Tétano: 0,1 a 0,3 mg/kg IV a intervalos de 1 a 4 horas ou gota/gota (3 a 4 mg/kg/24 horas); simultaneamente a mesma dose pode ser administrada por sonda nasogástrica.
Estado de mal epiléptico*:* 0,15 a 0,25 mg/kg IV (eventualmente gota/gota). Repetir, se necessário, após 10 a 15 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg/24 horas.
Estados de excitação*,* ansiedade aguda, agitação motora, *delirium tremens:* dose inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg IV. Repetir a intervalos de 8 horas até o desaparecimento dos sintomas agudos; a seguir, prosseguir o tratamento por via oral.
Atenção: administrar a solução injetável de diazepam separadamente, pois ela é incompatível com as soluções aquosas de outros medicamentos (precipitação do princípio ativo).
Perfusão: O diazepam permanece estável em solução de glicose a 5% ou 10% ou em solução isotônica de cloreto de sódio, desde que se misture rapidamente o conteúdo das ampolas (máximo 4 mL) ao volume total de solução (mínimo 250 mL), utilizando a mistura após o preparo.

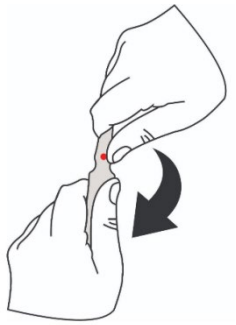
Modo de usar
Orientações para abertura da ampola:
A ampola de diazepam injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).
No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola 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
Reação muito comum (≥ 1/10): cansaço, sonolência e relaxamento muscular; em geral, estão relacionados com a dose administrada.

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100): confusão mental, amnésia anterógrada, depressão, diplopia, disartria, cefaleia, hipotensão, variações nos batimentos do pulso, depressão circulatória, parada cardíaca, incontinência urinária, aumento ou diminuição da libido, náusea, secura da boca ou hipersalivação, *rash* cutâneo, fala enrolada, tremor, retenção urinária, tonteira e distúrbios de acomodação visual.

Reação muito rara (< 1/10.000): elevação das transaminases e da fosfatase alcalina assim como icterícia. Têm sido descritas reações paradoxais tais como: excitação aguda, ansiedade, distúrbios do sono e alucinações.

Quando estes últimos ocorrem, o tratamento com diazepam deve ser interrompido.

Particularmente após administração intravenosa rápida, podem ocorrer: trombose venosa, flebite, irritação local, edema ou, menos frequentemente, alterações vasculares.

Veias de pequeno calibre não devem ser escolhidas para a administração, devendo-se evitar principalmente a administração intra-arterial e o extravasamento do medicamento.
A administração intramuscular pode ocasionar dor local, acompanhada, em alguns casos, de eritema na região da aplicação; é relativamente comum hipersensibilidade dolorosa.

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

10. SUPERDOSE
Os sintomas de superdose manifestam-se por extrema intensificação dos efeitos do produto como sedação, relaxamento muscular, sono profundo ou excitação paradoxal. Na maioria dos casos é necessária apenas observação dos sinais vitais ou reversão pelo antagonista flumazenil.
Intoxicações graves podem levar ao coma, arreflexia, depressão cardiorrespiratória e apneia exigindo tratamento apropriado (ventilação, suporte cardiovascular).
Nos casos de intoxicações graves por quaisquer benzodiazepínicos (com coma ou sedação grave) recomenda-se o uso do antagonista específico, o flumazenil,

na dose inicial de 0,3 mg IV, com incrementos de 0,3 mg a intervalos de 60 segundos, até reversão do coma. No caso dos benzodiazepínicos de meia-vida longa pode haver recidiva da sedação, portanto, recomenda-se o uso de flumazenil por infusão intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/hora, gota a gota, em glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%, juntamente com os demais processos de reanimação, desde que o flumazenil não reverta a depressão respiratória.
Nas intoxicações mistas, o flumazenil também pode ser usado para diagnóstico.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0152
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
CNPJ: 19.570.720/0001-10
SAC 0800 031 1133
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/01/2023.

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**
14/11/2007	007952/08-9	PETIÇÃO MANUAL 1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Exclusão do item “Informação ao paciente”	VPS	5 mg/mL sol. inj.: - Ct contendo 1 amp x 2mL - Cx contendo 100 amp x 2mL - Cx contendo 50 amp x 2mL
12/11/2019	3115333/19-0	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referência; - Composição; - “Posologia e modo de usar”.	VPS	5 mg/mL sol. inj.: - Cx contendo 100 amp x 2mL
01/04/2021	1254852/21-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	5 mg/mL sol. inj.: - Cx contendo 100 amp x 2mL
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	5 mg/mL sol. inj.: - Cx contendo 100 amp x 2mL

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: diazepam					
Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.101625/2007-13	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	08/10/2007
Nome Comercial	diazepam	**Registro**	113430152	**Vencimento do registro**	10/2027
Princípio Ativo	DIAZEPAM			**Medicamento de referência**	Valium
Classe Terapêutica	ANSIOLITICOS SIMPLES			**ATC**	ANSIOLITICOS SIMPLES
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	1134301520018	SOLUÇAO INJETAVEL	08/10/2007	24 meses
Princípio Ativo	DIAZEPAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				

Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "B"
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	5 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301520026	SOLUÇAO INJETAVEL	08/10/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1134301520034	SOLUÇAO INJETAVEL	08/10/2007	24 meses

diclofenaco sódico

"Medicamento genérico, Lei Nº 9787, de 1999"

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia
25 mg/mL

diclofenaco sódico
"Medicamento genérico, Lei Nº. 9.787, de 1999"

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES
diclofenaco sódico 3 mL - caixa contendo 100 ampolas (cada ampola contém 75 mg de diclofenaco sódico).

VIA INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável contém:
diclofenaco sódico ..... 25 mg
excipientes (manitol, bissulfito de sódio, hidróxido de sódio, edetato dissódico, álcool benzílico, ácido clorídrico, propilenoglicol, e água para injetáveis) qsp. ..... 1 mL

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
O diclofenaco sódico injetável 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.
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

O 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 de diclofenaco sódico 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.

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico 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, diclofenaco sódico injetável reduz significativamente a necessidade de opiáceos.

O diclofenaco sódico 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.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante. A quantidade estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03 mg/kg/dia de dose.

- 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 relevaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão, não houve nenhuma evidência de que diclofenaco possui potencial efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.
O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos). Exceto pelos efeitos fetais em doses maternais tóxicas o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole também não foi afetado.
A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação de coelho e implantação e placentação em ratos, e levou a um fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternais tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevida fetal e retardo do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e parto, bem como a constrição do canal arterial no útero são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide “Contraindicações”, “Gravidez e lactação”).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para:
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa, ao bissulfito de sódio ou a qualquer outro componente da formulação (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração;
- No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez” e “Amamentação");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1.73m^2);
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico, 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 diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico (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 diclofenaco sódico após cirurgia gastrointestinal.

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 diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤100 mg ao dia, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar por exemplo, com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico ou Retard, diclofenaco sódico SR 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 diclofenaco sódico injetável, continuar, por exemplo, com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico Retard ou diclofenaco sódico SR 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.

Efeitos hematológicos
Durante o tratamento prolongado com diclofenaco sódico, 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 diclofenaco sódico 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), diclofenaco sódico deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.
Deve-se ter cautela ao administrar diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico (vide "Reações adversas"). Os pacientes aparentemente tem 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. O diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico, 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 diclofenaco sódico 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 bissulfito de sódio na solução para injeção pode causar reações de hipersensibilidade e broncoespasmo isolados e graves.

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, diclofenaco sódico injetável não é indicado para crianças e adolescentes.

O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.
Gravidez e lactação
- Mulheres em idade fértil
Não há dados para sugerir qualquer recomendação para mulheres em idade fértil.

- Gravidez
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. O diclofenaco sódico 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. Assim como outros AINEs, uso de diclofenaco, é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, insuficiência renal fetal com oligodrâmios subsequentes e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").
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.**

- Lactação
Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, diclofenaco sódico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

- Fertilidade
Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco sódico 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 do diclofenaco sódico deve ser considerada.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas
É improvável que o uso de diclofenaco sódico afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

Atenção: diclofenaco sódico injetável deve ser aplicado exclusivamente no glúteo. Não injetar no braço.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco sódico 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");
• **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
O produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).
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.
O diclofenaco sódico injetável é uma 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
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 e hipoestesia).
Como regra, diclofenaco 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 diclofenaco sódico comprimidos (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 formas de diclofenaco sódico (por exemplo, comprimidos), até a dose máxima de 150 mg por dia.

Populações especiais
Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)
Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico injetável não é indicado para crianças e adolescentes.

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 diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤100 mg, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar, por exemplo com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico Retard ou diclofenaco sódico SR por mais de 4 semanas (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência renal
O diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR<15mL/min/1.73m^2) (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 diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência hepática
O diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (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 diclofenaco sódico 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.

- 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 gastrointestinal 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).

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 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
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
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 gastrintestinal 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.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0052

Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade

CRF – MG 13603

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G

CNPJ: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
____	____	____	03/07/2012	05486611/21	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/07/2012	Adequação do texto da bula em conformidade com a RDC 47/2009.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
03/01/2014	00026381/47	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Adequação do texto da bula em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
____	____	____	08/01/2014	00132281/44	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	10/01/2014	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 04/10/2013 e em conformidade com a RDC 47/2009.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
14/04/2016	15571911/62	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 26/03/2014 e em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

24/07/2018	0590273/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 09/04/2018 e em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
30/10/2019	*será gerado após a presente transação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	- Alteração dos dizeres legais e adequação a formatação. - Inclusão da frase de alerta VIGIMED no item reações adversas	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DICLOFENACO SÓDICO					
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	25351.054455/2003-47	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	26/08/2004
Nome Comercial	DICLOFENACO SÓDICO	**Registro**	103870052	**Vencimento do Registro**	08/2029
Princípio Ativo	DICLOFENACO SÓDICO			**Medicamento de referência**	VOLTAREN
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS			**ATC**	ANTINFLAMATORIOS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML ATIVA	1038700520018	SOLUÇAO INJETAVEL	26/08/2004	24 meses

Princípio Ativo	DICLOFENACO SÓDICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DIPIFARMA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.023133/0013	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	26/03/2001
Nome Comercial	DIPIFARMA	**Registro**	110850018	**Vencimento do registro**	03/2026
Princípio Ativo	DIPIRONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NAO NARCOTICOS ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS			**ATC**	ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1108500180013	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	DIPIRONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Frasco aplicador de vidro âmbar • Secundária - Caixa (de papelão)				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA **CNPJ:** - 06.628.333/0001-46 **Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				

Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 01 ano
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1108500180021	SOLUÇAO INJETAVEL	22/07/2002	24 meses

Princípio Ativo	DIPIRONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco aplicador de vidro âmbar • Secundária - Caixa (de papelão)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA **CNPJ:** - 06.628.333/0001-46 **Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 01 ano
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1108500180048	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses

Princípio Ativo	DIPIRONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco aplicador de vidro âmbar • Secundária - Caixa (de papelão)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA **CNPJ:** - 06.628.333/0001-46 **Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 01 ano
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

DIPIFARMA

dipirona monoidratada

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

500 mg/mL

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-Nformilaminoantipirina (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
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 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 pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose 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 ou do cirurgião-dentista. 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: reações cutâneas com risco à vida, como síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como 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, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

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 de asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa 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.
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 imuno-alérgico.
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 interrompido e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzido 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 onde 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, tacrolimus 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.
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/anafilactoides 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	

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 (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura) (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

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 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

M.S.: 110850018
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE n° 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 08/03/2021.



BU007-PR. f

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**
31/07/2014	06217661444	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 (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).
13/11/2014	1025817145	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Identificação do medicamente e Apresentações (Atualização de DCB)	Bula VP e Bula 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).
18/12/2018	1188663183	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	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 devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este	Bula VP e Bula 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).

							medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento? 3.Características farmacológicas. 4.Contraindicações. 5.Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 8. Posologia e modo de usar. 9. Reações adversas		
15/01/2021	0195341219	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	--	--	--	--	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 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).
--	--	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula de acordo com a 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: 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).

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: dipirona

Nome da Empresa Detentora do Registro	SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A	**CNPJ**	04.099.395/0001-82	**Autorização**	1.00.186-2
Processo	25351.096733/2022-04	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	04/04/2022
Nome Comercial	dipirona	**Registro**	101860036	**Vencimento do registro**	04/2032
Princípio Ativo	DIPIRONA			**Medicamento de referência**	NOVALGINA
Classe Terapêutica	ANALGESICOS			**ATC**	ANALGESICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 CANCELADA OU CADUCA	1018600360014	COMPRIMIDO SIMPLES	04/04/2022	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1018600360022	SOLUÇAO INJETAVEL	04/04/2022	24 meses

Princípio Ativo	DIPIRONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A **CNPJ:** - 04.099.395/0001-82 **Endereço:** BAURU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 3 meses
Destinação	Hospitalar
Tarja	Sem Tarja
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1018600360030	SOLUÇAO INJETAVEL	04/04/2022	24 meses

Princípio Ativo	DIPIRONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A **CNPJ:** - 04.099.395/0001-82 **Endereço:** BAURU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 3 meses
Destinação	Hospitalar
Tarja	Sem Tarja
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1018600360049	SOLUÇAO INJETAVEL	04/04/2022	24 meses

Princípio Ativo	DIPIRONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A **CNPJ:** - 04.099.395/0001-82 **Endereço:** BAURU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 3 meses
Destinação	Hospitalar
Tarja	Sem Tarja
Apresentação fracionada	Não

dipirona monoidratada

Santisa Laboratório Farmacêutico S.A.

Solução Injetável

500 mg/mL

(Versão Profissional de Saúde)

dipirona monoidratada
Medicamento genérico, Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 500 mg/mL: 100 ampolas de 1 mL.
Solução injetável 500 mg/mL: 100 ampolas de 2 mL.
Solução injetável 500 mg/mL: 100 ampolas de 5 mL.

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.
Excipiente: água para injetáveis.

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, dessensibilização 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
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 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

dipirona monoidratada 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 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, dipirona monoidratada não deve ser administrada por via intravenosa;
dipirona monoidratada 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 5kg, 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/mm^3) 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: reações cutâneas com risco à vida, como síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) têm sido relatadas com o uso de dipirona. Se desenvolverem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (tais como 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, particularmente nas primeiras semanas de tratamento.

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 poliposa 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 dipirona monoidratada, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, dipirona monoidratada só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se dipirona monoidratada for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.
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 dipirona monoidratada.

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 dipirona monoidratada 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.
dipirona monoidratada 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 imuno-alérgico.
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 dipirona monoidratada durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar dipirona monoidratada durante os primeiros 3 meses da gravidez. Durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer o uso de dipirona monoidratada após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
dipirona monoidratada 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 dipirona monoidratada.

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 dipirona monoidratada. Crianças com idade inferior a 1 ano ou pesando menos de 9 kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada 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 onde 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 co-administração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus 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.

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 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

dipirona monoidratada Injetável deve ser mantida 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.

Após abertas, as ampolas de dipirona monoidratada devem ser utilizadas imediatamente. A solução remanescente após o uso deve ser descartada.

Características físicas e organolépticas
Solução límpida, homogênea e de cor 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

dipirona monoidratada 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
dipirona monoidratada pode ser diluído 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 comprimidos, solução oral ou gotas) ou retal (dipirona 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 dipirona monoidratada 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, dipirona monoidratada Injetável deve ser administrada somente pela via intramuscular.
As crianças devem receber dipirona monoidratada 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	

Caso necessário, dipirona monoidratada Injetável pode ser administrada até 4 vezes ao dia.
Não há estudos dos efeitos de dipirona monoidratada 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 dipirona monoidratada 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 (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura) (vide "Advertências e Precauções"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos.

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 dipirona monoidratada 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 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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0186.0036.002-2
MS 1.0186.0036.003-0
MS 1.0186.0036.004-9
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

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 080 0121
sac@santisa.com.br
www.santisa.com.br

VE012022

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/03/2021.

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**
05/04/2022	Gerado no momento do peticionamento	10459 GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2022	Gerado no momento do peticionamento	10459 GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2022	Versão inicial.	VP VPS	Solução Injetável 500mg/mL

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: HEPTRIS

Nome da Empresa Detentora do Registro	VIATRIS FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	11.643.096/0001-22	**Autorização**	1
Processo	25351.824376/2020-13	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	1
Nome Comercial	HEPTRIS	**Registro**	188300076	**Vencimento do registro**	0
Princípio Ativo	ENOXAPARINA SÓDICA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTITROMBOTICO			**ATC**	
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	A a
Rotulagem	• 3. LAYOUT DE ROTULÁRIO.PDF - 1 de 1				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML ATIVA	1883000760012	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760020	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML ATIVA	1883000760039	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760047	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML ATIVA	1883000760055	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760063	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4ML ATIVA	1883000760071	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760081	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML ATIVA	1883000760098	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760101	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML ATIVA	1883000760111	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML +SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760128	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML ATIVA	1883000760136	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760144	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Princípio Ativo	ENOXAPARINA SÓDICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Seringa preenchida de vidro transparente • Secundária - Cartucho (cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO., LTD. **Endereço:** NO.19, GAOXINZHONGYI ROAD, NANSHAN DISTRICT, SHENZHEN, GUANGDONG PROVINCE - CHINA, REPÚBLICA POPULAR **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML ATIVA	1883000760152	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760160	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6ML ATIVA	1883000760179	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760187	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML ATIVA	1883000760195	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760209	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML ATIVA	1883000760217	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760225	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
23	80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML ATIVA	1883000760233	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA ATIVA	1883000760241	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML ATIVA	1883000760251	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

26	100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA **ATIVA**	1883000760268	Solução Injetável	19/04/2021	24 meses

HEPTRIS®

(enoxaparina sódica)

Viatris Farmacêutica do Brasil Ltda.

solução injetável

20 mg/0,2 mL

40 mg/0,4 mL

60 mg/0,6 mL

80 mg/0,8 mL

100 mg/1,0 mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HEPTRIS®
enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES
- Solução injetável 20 mg/0,2 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas com sistema de segurança;
- Solução injetável 40 mg/0,4 mL: embalagem com 10 seringas preenchidas com sistema de segurança;
- Solução injetável 60 mg/0,6 mL: embalagem com 2 seringas preenchidas com sistema de segurança;
- Solução injetável 80 mg/0,8 mL: embalagem com 2 seringas preenchidas com sistema de segurança;
- Solução injetável 100 mg/1,0 mL: embalagem com 2 seringas preenchidas com sistema de segurança.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO (a via de administração varia de acordo com a indicação do produto)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada seringa preenchida de HEPTRIS® 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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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
HEPTRIS® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre HEPTRIS® e o medicamento comparador Clexane.

Dados de 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] (%) Somente TVP (%)	56 (10,1) (95% IC[2]: 8 a 13) 54 (9,7) (95% IC: 7 a 12)	63 (11,3) (95% IC: 9 a 14) 61 (10,9) (95% IC: 8 a 13)

[1] TEV = tromboembolismo venoso incluíram TVP, EP e óbitos considerados de causa 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] (%) Somente TVP (%)	48 (7,1) (95% IC[2]: 5 a 9) 47 (7,0) (95% IC: 5 a 9)	45 (6,7) (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

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 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 tromboembólicos

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 3º 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

** 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 40 mg SC cada 24h	**Heparina 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).

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).

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 (%) TVP proximal (%)	6 (7)[1] (95% IC[2]: 3 a 14) 5 (6)[3] (95% IC: 2 a 13)	18 (20) (95% IC: 12 a 30) 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 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 total 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 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% IC3 8,8 to 15,7)	16 (4,4) (95% IC3 2,3 to 6,6)	41 (11,3) (95% IC3 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

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).

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] (%)	13 (4,4)[3]	9 (2,9)[3]	12 (4,1)
Somente TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP Proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	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).

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 14º 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 30º 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 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 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 STElevation 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 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)

Dados comparativos de CLEXANE X HEPTRIS®

Foi realizado um estudo randomizado, multicêntrico, paralelo e aberto para a comprovação da não-inferioridade de HEPTRIS® referente à incidência de eventos de sangramento durante o período de tratamento, comparação da segurança de HEPTRIS® *versus* Clexane e da eficácia dos medicamentos na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos. Foi planejada a avaliação de 300 indivíduos para recebimento de HEPTRIS® 40 mg/0,4mL ou Clexane 40 mg/0,4mL na proporção 1:1. Foram analisados 299 indivíduos: HEPTRIS® 40 mg/0,4mL (n=153) com Clexane 40 mg/0,4mL (n=146). Os indivíduos foram tratados por 14 dias, com uma injeção diária de enoxaparina sódica 40 mg/0,4mL administrada via subcutânea. O objetivo primário foi avaliar a incidência de pacientes com eventos de sangramento até 24 horas após a descontinuação do tratamento. Os objetivos secundários do estudo estavam relacionados à segurança/eficácia. Para o objetivo primário, em ambas as análises de população ITT e PP, a não-inferioridade de HEPTRIS® em relação ao Clexane foi comprovada. Os resultados de ambas as análises estão em conformidade e confirmam mutuamente a não-inferioridade de HEPTRIS® em relação ao Clexane. Para o objetivo de segurança analisado neste estudo, não foi detectada uma diferença significativa entre a incidência deste endpoint particular no grupo de referência de Clexane e HEPTRIS® (enoxaparina sódica 40mg/mL). Além disso, os resultados

obtidos na análise com base na população ITT estão em conformidade com os resultados obtidos na análise com base na população PP e levam à conclusão de que não há diferenças significativas entre HEPTRIS® e Clexane no que diz respeito à incidência de qualquer endpoint de segurança. Os desfechos de eficácia foram avaliados não tendo sido detectada nenhuma diferença significativa entre HEPTRIS® e Clexane. Além disso, os resultados obtidos na análise com base na população ITT estão de acordo com os resultados obtidos na análise com base na população PP e levam à conclusão de que não há diferenças significativas entre ambos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de HEPTRIS® 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 antitrombótico global da enoxaparina.

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 amidolíticos 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 anti-Xa UI/mL após administração subcutânea de doses únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg/Kg e 1,5 mg/Kg, respectivamente.

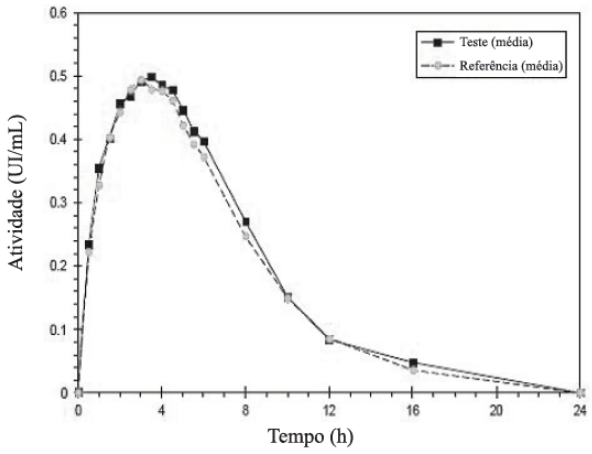
Um bolus intravenoso de 30 mg seguido imediatamente por uma dose subcutânea de 1 mg/kg a cada 12 horas forneceu um pico inicial de níveis de fator anti-Xa igual a 1,16 UI/mL (n = 16) e uma exposição média correspondente a 88% dos níveis do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio é alcançado no segundo dia de tratamento.

A farmacocinética da enoxaparina parece ser linear nos intervalos de dose recomendados. A variabilidade intra e interpacientes é baixa. Após repetidas administrações subcutâneas não ocorre acumulação. 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.

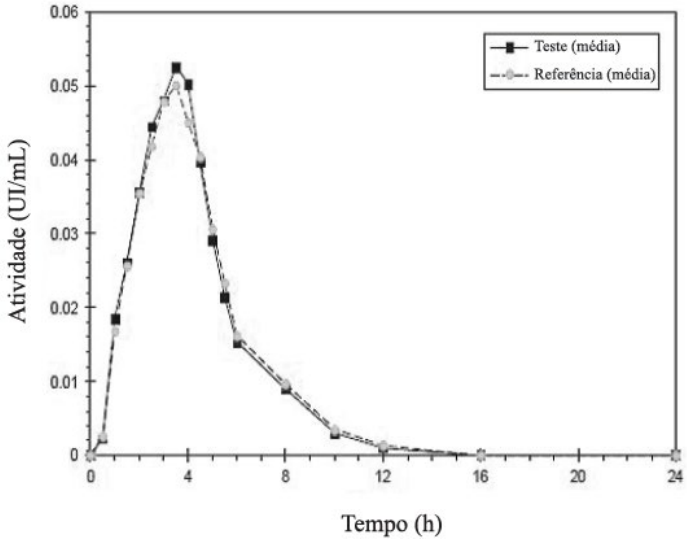
A atividade plasmática anti-IIa após a administração subcutânea é aproximadamente 10 vezes menor do que a atividade anti-Xa. A máxima atividade anti-IIa média é observada aproximadamente 3 - 4 horas após administração subcutânea e alcança 0,13 UI/mL e 0,19 UI/mL após administração repetida de 1 mg/kg, duas vezes ao dia e de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, respectivamente.

Dados comparativos PK/PD de CLEXANE e HEPTRIS®
Foi realizado um estudo randomizado, aberto, dose única, PK/PD comparativo cross-over de 2 vias (n=20) entre os medicamentos HEPTRIS® 40 mg/0,4mL *versus* Clexane 40 mg/0,4mL após administração subcutânea em indivíduos saudáveis. O objetivo do estudo foi avaliar as propriedades PK / PD e investigar a bioequivalência de HEPTRIS® com Clexane, bem como comparar a segurança e tolerabilidade dessas formulações. Nenhum indivíduo experimentou qualquer evento adverso e nenhum evento adverso sério (SAE) foi observado.

Perfil farmacocinético Anti-Xa:



Perfil farmacocinético Anti-IIa:



Parâmetro	N	Média Geométrica dos Mínimos Quadrados		Taxa T/R (%)	Limite de Confiança 90% (%)	
		HEPTRIS® (T)	Clexane (R)		Inferior	Superior
anti-Xa						
AUC(0-t) (UI-h/mL)	20	3.922	3.709	105.72	98.57	113.40
Amax (UI/mL)	20	0.524	0.500	104.79	100.36	109.42
anti-IIa						
AUC(0-t) (UI-h/mL)	20	0.2144	0.2070	103.58	92.52	115.95
Amax (UI/mL)	20	0.0563	0.0550	102.24	97.73	106.96

De acordo com o protocolo do estudo, os parâmetros AUC (0-t) e A_{max} para a atividade anti-Xa e anti-IIa foram usados para avaliar a bioequivalência. Os resultados confirmam que o intervalo de confiança 90% para as taxas T/R das razões das médias dos mínimos quadrados geométricos dos parâmetros avaliados estavam dentro da bioequivalência faixa de aceitação de 80,00 a 125,00%. A bioequivalência entre HEPTRIS® e Clexane foi confirmada neste estudo.

Distribuição
O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é de aproximadamente 5 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 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas.

A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente ~~5~~ 4 horas após 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 de 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 de 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 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 de 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").

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/m^2) 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.

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 pela heparina mediada por imunidade (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;

- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente, úlcera gastrointestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de sangramento cerebral recente, cirurgia espinhal ou oftálmica, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intra-espinhais ou intracerebrais importantes;

- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia loco-regional quando a enoxaparina sódica é usada para tratamento nas 24 horas anteriores.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não administrar HEPTRIS® 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.

HEPTRIS®, 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 induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com HEPTRIS®. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com HEPTRIS® 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 específica, unidade e dosagem. Isto ocasiona diferenças em suas atividades 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 com o uso concomitante de HEPTRIS® e anestesia espinhal/peridural, resultando em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com a administração de doses iguais ou inferiores a 40 mg/dia de HEPTRIS®. O risco destes eventos pode ser aumentado com administração

de doses maiores de HEPTRIS®, 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 "6. Interações Medicamentosas"). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinhais repetidas ou em pacientes com histórico de cirurgia ou deformidade espinhal.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de HEPTRIS® e anestesia/analgesia peridural ou espinhal, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco (vide item "3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas"). A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante de HEPTRIS® estiver baixo, no entanto, o momento exato para chegar a um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada paciente não é conhecido.

A introdução ou remoção do cateter deve ser postergada por pelo menos 12 horas após a administração de doses baixas de HEPTRIS® (20 mg uma vez ao dia, 30 mg uma ou duas vezes ao dia, ou 40 mg uma vez ao dia) e, pelo menos, 24 horas após a administração de doses mais elevadas de HEPTRIS® (0,75 mg/kg, duas vezes ao dia, 1 mg/kg duas vezes ao dia, ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia). 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 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 fatores de risco do paciente. Para pacientes com clearance de creatinina < 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 na linha média da região dorsal, deficiências sensoriais e motoras (entorpecimento ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente a seu médico caso apresentem 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.

Trombocitopenia induzida pela heparina
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.

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 HEPTRIS®. 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 HEPTRIS®. Se o tratamento com HEPTRIS® 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.

Gravidez e lactação
Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de ^{35} S-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 disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres 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 HEPTRIS® 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 ou do cirurgião-dentista.

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 HEPTRIS®.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas
Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de HEPTRIS® 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 (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 HEPTRIS® em crianças ainda não foram estabelecidas.

Próteses mecânicas valvulares cardíacas: o uso de HEPTRIS® 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 HEPTRIS®, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição ao HEPTRIS® 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. Características Farmacológicas- Propriedades Farmacocinéticas” e “8. Posologia e modo de usar”).

Peso baixo: um aumento na exposição ao HEPTRIS® 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/m2) 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.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A utilização de HEPTRIS® não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- medicamento-medicamento
Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com HEPTRIS®, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem:
• salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não-esteroidais (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 HEPTRIS® sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial, quando apropriado.

- medicamento-exame laboratorial
Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, HEPTRIS® 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 HEPTRIS®, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade de HEPTRIS®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
HEPTRIS® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 a 30ºC).
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Características físicas e organolépticas: Solução transparente, incolor ou amarela clara.

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 enoxaparina sódica devem ser utilizadas imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, esta deverá ser descartada.
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 HEPTRIS® varia dependendo da indicação do produto. Abaixo estão descritas as técnicas de injeção subcutânea e bolus intravenoso.

A injeção subcutânea aplicada corretamente é essencial para reduzir a dor e ferimento no local da injeção.

Para evitar ferimentos acidentais com a agulha após a injeção, as apresentações de seringas preenchidas com dispositivo de segurança são providas de um dispositivo de segurança automático.

- **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.

- **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.

Técnica de injeção subcutânea de seringas preenchidas sem sistema de segurança:

1. Retirar cuidadosamente a capa protetora da agulha (figura 1).
2. Não pressionar o êmbolo antes de injetar para expelir bolhas de ar. Isso pode levar à perda da medicação. Depois de remover a tampa, não permitir que a agulha toque em nada de modo a garantir que a agulha permaneça estéril.
3. As seringas com doses de 20 mg e 40 mg estão prontas para uso. Para as seringas com doses de 60 mg, 80 mg e 100 mg, ajustar 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.
4. A injeção deve ser administrada por injeção subcutânea profunda, no tecido subcutâneo da parede abdominal, com o paciente deitado ou sentado em posição confortável, alternando entre os lados esquerdo e direito a cada aplicação.
5. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador (verticalmente em um ângulo de 90º). Insira toda a extensão da agulha na dobra da pele. Pressionar o êmbolo para aplicar a injeção. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 2).
6. Remover a agulha (figura 3).
7. Não esfregar o local da injeção após a administração.

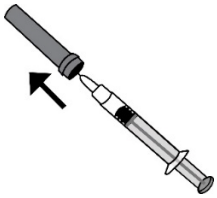


Figura 1

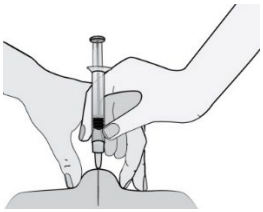


Figura 2

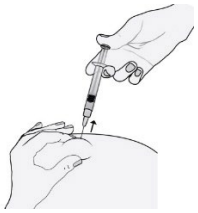


Figura 3

Técnica de injeção subcutânea de seringas preenchidas com sistema de segurança:
- Para as doses de 20 mg e 40 mg:
- Retire a capa protetora da agulha (figura 4).
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.

- Para as doses de 60 mg, 80 mg e 100 mg:
- Retire a capa protetora da agulha (figura 4).
- 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.

Nota: Caso o excesso de medicamento não seja expelido antes da aplicação, o dispositivo de segurança não será ativado ao final da injeção.
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.

Uma gota pode aparecer na ponta da agulha. Se isso ocorrer, remova a gota antes da administração através de batidas no corpo da seringa com a agulha apontada para baixo.

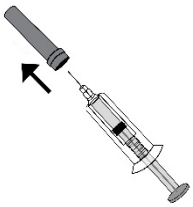


Figura 4

Administração da injeção:
1. A seringa preenchida (20mg/0,2mL e 40mg/0,4mL) já está pronta para uso. Para evitar a perda da medicação, não pressione o êmbolo para expelir qualquer bolha de ar antes de administrar a injeção.

2. A injeção deve ser administrada por injeção subcutânea profunda, no tecido subcutâneo da parede abdominal, com o paciente deitado ou sentado em posição confortável, alternando entre os lados esquerdo e direito a cada aplicação.

3. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 5). Não esfregue o local da injeção após a administração.

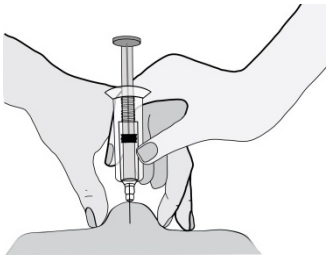


Figura 5

4. O dispositivo de segurança é automaticamente ativado, quando o êmbolo é pressionado até o final, deste modo protegendo completamente a agulha usada e sem causar desconforto ao paciente. A ativação do dispositivo de segurança só é possível se o êmbolo for completamente abaixado.

Notas:
- o dispositivo de segurança somente poderá ser ativado com a seringa completamente vazia (figuras 6 e 7).
- retirar a seringa após o final da aplicação e, somente após a retirada da seringa, ativar o sistema de segurança.

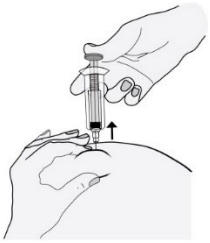


Figura 6



Figura 7

Técnica de injeção intravenosa (bolus) – <u>Apenas para a indicação de tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:</u>
HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. HEPTRIS® 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 HEPTRIS® e despreza-se o excesso do volume, obtendo apenas 30 mg (0,3 mL) na 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS®, 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 desprezasse 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.

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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® baseiam-se no risco do paciente. O risco de o paciente sofrer o evento tromboembólico pode ser estimado através de modelos de estratificação de risco validados.

Em pacientes que apresentam risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS®, 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.

3. Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar
A posologia de HEPTRIS® 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 HEPTRIS® é geralmente prescrito por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriada e o tratamento com HEPTRIS® 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 HEPTRIS®.

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, HEPTRIS® 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 HEPTRIS®.

5. Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST
A dose de HEPTRIS® 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 HEPTRIS® deve ser prescrito por no mínimo 2 dias e mantido até estabilização clínica. A duração normal do tratamento é de 2 a 8 dias.

6. Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
A dose recomendada de HEPTRIS® 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), HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® deve ser administrada através de bolus intravenoso.

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos de HEPTRIS® 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).

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 HEPTRIS® é significativamente aumentada nesta população de pacientes.

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.

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 o medicamento em estudos clínicos. Estes estudos incluíram 1776 pacientes para profilaxia de trombose venosa profunda 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 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 rara (< 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

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/ mm^3)
- 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 ST
- Comum: trombocitose, 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 com níveis > 3 vezes o limite superior da normalidade)

Doenças da pele e do tecido subcutâneo

- Comum: urticária, prurido, eritema
- Incomum: dermatite bolhosa

Distúrbios gerais no local de administração
- Comum: hematoma, dor e outras reações no local da injeção (como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, tumoração, dor ou reação não especificada)
- Incomum: irritação local, necrose da pele no local da injeção

Investigação:
- Rara: Hipercalemia

Experiência pós-comercialização
As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período após a aprovação do uso do medicamento comparador 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/anafilactóide 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 HEPTRIS®.
- 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

Distúrbios hepatobiliares:
- Lesão hepatocelular
- Lesão colestática

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo
- Osteoporose em terapia prolongada (acima de 3 meses)

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

10. SUPERDOSE
Sintomas e severidade: a superdose acidental após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea de HEPTRIS® pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de HEPTRIS® após a administração oral, mesmo em altas doses, é improvável.

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 HEPTRIS® administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de HEPTRIS®, se HEPTRIS® foi administrado nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de HEPTRIS® pode ser administrado se HEPTRIS® foi administrado há mais de 8 horas antes da administração da protamina, ou se tiver sido determinado que uma segunda dose de protamina seja necessária. Após 12 horas da injeção de HEPTRIS®, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa de HEPTRIS® nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

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

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.8830.0076
Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Produzido por:
Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
Shenzhen - República Popular da China

Registrado e Importado por:
Viatris Farmacêutica do Brasil Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Donana - Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000
CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

VIATRIS
SAC: 0800-020 0817
sac@viatris.com
www.viatris.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/07/2024.

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 da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/07/2024	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES; 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; DIZERES LEGAIS	VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
07/06/2021	2196498/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4ML 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA

									40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6ML 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS
30/04/2021	1663014/21-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/08/2020	2751478/20-1	10369-PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	19/04/2021	-	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4ML

									40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6ML 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: fenitoína sódica

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.433647/2008-21	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	24/08/2009
Nome Comercial	fenitoína sódica	**Registro**	113430171	**Vencimento do registro**	08/2029
Princípio Ativo	FENITOÍNA SÓDICA			**Medicamento de referência**	hidantal
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ CT 05 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301710011	SOLUÇAO INJETAVEL	24/08/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301710021	SOLUÇAO INJETAVEL	24/08/2009	24 meses

Princípio Ativo	FENITOÍNA SÓDICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda **CNPJ:** - 19.570.720/0007-06 **Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Restrição de uso	-
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	50 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134301710038	SOLUÇAO INJETAVEL	24/08/2009	24 meses

Fenitoína Sódica

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50mg/mL

fenitoína sódica

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
fenitoína sódica

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:
50mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 5mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
fenitoína sódica 50mg
Veículo q.s.p 1mL
(álcool etílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: fenitoína sódica é um medicamento à base de fenitoína, utilizado em pacientes portadores de crises convulsivas generalizadas e todas as formas de crises parciais epilépticas.

Aspectos físicos: ampolas de vidro incolor contendo 5mL.

Características organolépticas: líquido incolor, odor característico.

Cuidados de armazenamento: Conservar fenitoína sódica solução injetável, em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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, durante o tratamento ou após o seu término. Informar o seu médico se está amamentando.

Durante a gravidez pode ocorrer um aumento na frequência das crises epilépticas em uma grande proporção de pacientes, devido a alterações farmacocinéticas da fenitoína. Por isso, recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para ajustar a dose do tratamento. O médico deve aconselhar as mulheres epilépticas durante a gravidez e avaliar a relação risco/benefício.

Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos neonatos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Interrupção do tratamento: não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção abrupta do tratamento com fenitoína sódica pode causar crises epilépticas.

Uma boa higiene dentária deve ser enfatizada durante o tratamento com fenitoína, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Reações adversas: as reações adversas comumente reportadas com o uso de fenitoína são: tontura, coceira, formigamento, dor de cabeça, sonolência, ataxia (falta de coordenação e de equilíbrio), bem como quaisquer outros sinais ou sintomas. Os pacientes devem ser instruídos a procurarem seus médicos se ocorrer *rash* cutâneo (vide Advertências e Reações Adversas).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Ingestão concomitante com outras substâncias: os pacientes devem ter cuidado ao usarem outros medicamentos ou bebidas alcoolicas sem consentimento médico. O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente está tomando. Para maiores informações, consulte o item Interações Medicamentosas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Contraindicações e precauções: fenitoína sódica é contraindicado a pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas e em pacientes que apresentam síndrome de Adam-Stokes, bloqueio A - V de 2º e 3º graus, bloqueio sinoatrial e bradicardia sinusal. Informe seu médico sobre qualquer medicação que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A fenitoína é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da epilepsia. O principal local de ação parece ser o córtex motor, onde a extensão da atividade das crises é inibida.

Possivelmente, pela estimulação da saída de sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar contra a hiperexcitabilidade causada pela estimulação excessiva ou alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente da membrana sódica. Isto inclui a redução de potencialização pós-tetânica nas sinapses. A perda da potencialização pós-tetânica previne os "focus" das crises corticais pela detonação das áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros tronco-cerebrais responsáveis pela fase tônica das crises tônico-clônicas (crises de grande mal).

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral de fenitoína, a meia-vida plasmática em humanos é, em média, de 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas. Os níveis terapêuticos no estado de equilíbrio são alcançados em pelo menos 7 a 10 dias (5 a 7 meia-vidas) após o início do tratamento com doses recomendadas de 300mg/dia.

Quando a determinação dos níveis séricos for necessária, a mesma deve ser obtida pelo menos 5 – 7 meia-vidas após o início do tratamento, variação da dose, adição ou retirada de outro medicamento, de modo que o equilíbrio ou estado de equilíbrio já tenha sido alcançado. Os níveis de vale (ou mínimos) fornecem informações sobre a variação dos níveis plasmáticos clinicamente eficazes e confirmam a aderência do paciente ao tratamento e são obtidos momentos antes da administração da próxima dose ao paciente. Os níveis de pico indicam um limiar individual para o aparecimento dos efeitos adversos dose-relacionados e são obtidos no período esperado de pico de concentração.

O controle ótimo sem sinais clínicos de toxicidade ocorre frequentemente com níveis séricos entre 10 e 20mcg/mL, embora alguns casos moderados de epilepsia tônico-clônica (grande mal) possam ser controlados com níveis plasmáticos menores de fenitoína.

Na maioria dos pacientes mantidos à dose constante, foram alcançados níveis séricos estáveis da fenitoína. Pode ocorrer uma ampla variabilidade interpaciente nos níveis séricos de fenitoína em doses equivalentes. Pacientes com níveis séricos baixos fora do comum podem não ter aderido ao tratamento com fenitoína ou então hipermetabolizá-la. Níveis elevados fora do comum resultam de doenças hepáticas, deficiência enzimática congênita ou interações medicamentosas que resultam em interferência metabólica. O paciente com amplas variações nos níveis plasmáticos de fenitoína, apesar de tratamento com doses padrões, representa uma dificuldade clínica. Neste pacientes, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser particularmente benéfica. Como a fenitoína é altamente ligada às proteínas, os níveis de fenitoína livre podem ser alterados nos pacientes cujas características de ligação proteica são diferentes das normais.

A maior parte do fármaco é excretada na bile sob a forma de metabólitos inativos que são então reabsorvidos pelo trato intestinal e excretados na urina. A excreção urinária da fenitoína e seus metabólitos ocorrem parcialmente através de filtração glomerular, porém, de forma mais relevante, através de secreção tubular. Uma vez que a fenitoína sofre hidroxilação hepática através de um sistema enzimático que é saturável em níveis plasmáticos elevados, pequenos aumentos de doses podem aumentar a meia-vida e produzir aumento bastante substancial nos níveis plasmáticos, quando estes estão acima da faixa terapêutica máxima. O aumento da dose na ordem de 10% ou mais pode aumentar desproporcionalmente o nível do estado de equilíbrio, resultando em intoxicação.

INDICAÇÕES

A fenitoína sódica é indicado para o tratamento de:

- crises convulsivas durante ou após neurocirurgia
- crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal)
- estado de mal epiléptico

CONTRAINDICAÇÕES

A fenitoína sódica é contraindicada em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas.

A fenitoína sódica solução injetável é contraindicada em pacientes que apresentam síndrome de Adam-Stokes, bloqueio A-V de 2º e 3º graus, bloqueio sino-atrial e bradicardia sinusal.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Os fármacos antiepilépticos não devem ser abruptamente descontinuados devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo *status epilepticus*. Quando, a critério médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. Entretanto, no evento de reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um fármaco antiepiléptico não pertencente à classe das hidantoínas.

Pode ocorrer hipotensão, especialmente após a administração intravenosa de doses elevadas de fenitoína administradas em alta velocidade. Após a administração de fenitoína, reações cardiovasculares graves e fatalidades foram relatadas com depressão na condução atrial e ventricular e fibrilação ventricular. Complicações graves são principalmente relatadas em idosos e pacientes gravemente debilitados. Portanto, um monitoramento cuidadoso da pressão sanguínea e do ECG é necessário durante a administração de altas doses de fenitoína sódica por via intravenosa, podendo ser necessária a redução na velocidade de administração ou interrupção da administração.

A fenitoína sódica deve ser utilizada com cautela em pacientes com hipotensão, insuficiência cardíaca ou infarto do micárdio.

O tratamento com fenitoína sódica deve ser interrompido se ocorrer o aparecimento de *rash* cutâneo. Se o *rash* for esfoliativo, purpúrico ou bolhoso, ou se houver suspeita de lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, ou necrólise epidérmica tóxica, o uso deste medicamento não deve ser retomado e terapia alternativa deve ser considerada. Se o *rash* for do tipo moderado (semelhante ao sarampo ou escarlatiniforme), o tratamento pode ser retomado após regressão completa do *rash*. Caso o *rash* reapareça ao reiniciar o tratamento, fenitoína sódica ou outra fenitoína estão contraindicados.

Foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco frequentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções cutâneas e linfadenopatia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucocitose e eosinofilia. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata ao óbito. Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com fenitoína sódica deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente.

Complicações hematopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, granuloma da medula óssea reversível, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea (vide Reações Adversas).

Um número de relatos sugeriu a existência de uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Embora uma relação causaefeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta patologia de outros tipos de patologia de nódulo linfático. O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro, como por exemplo, febre, *rash* e comprometimento hepático.

Em todos os casos de linfadenopatia recomenda-se acompanhamento médico por período prolongado e todo esforço deve ser empregado para se alcançar o controle das crises utilizando-se fármacos antiepilépticos alternativos.

O fígado é o principal órgão de biotransformação da fenitoína; pacientes com insuficiência hepática, idosos, ou aqueles que estão gravemente doentes podem demonstrar sinais precoces de toxicidade.

Uma pequena porcentagem de pacientes tratados com fenitoína demonstrou ter metabolização lenta do medicamento. O lento metabolismo pode ser justificado pela disponibilidade enzimática limitada e falta de indução. Isto parece ser geneticamente determinado.

A fenitoína e outras hidantoínas são contraindicadas em pacientes que apresentaram hipersensibilidade à fenitoína (vide Contraindicações). Além disso, deve-se ter cautela ao utilizar medicamentos com estruturas similares (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinedionas e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.

A fenitoína sódica deve ser administrada com cautela em casos de discrasias sanguíneas, doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, funções hepática, renal ou tireoideana prejudicadas.

Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria, deve-se ter cautela quando fenitoína sódica for utilizada em pacientes com esta patologia.

Relatou-se hiperglicemia resultante de efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína pode também aumentar as concentrações séricas de glicose em pacientes diabéticos.

A osteomalácia foi associada ao tratamento com fenitoína devido à interferência da fenitoína no metabolismo da Vitamina D.

A fenitoína não está indicada para crises devido à hipoglicemia ou a outras causas metabólicas. Procedimentos adequados de diagnóstico devem ser realizados nestes casos.

As concentrações plasmáticas de fenitoína acima do intervalo considerado ideal podem produzir estado de confusão mental como delírio, psicose ou encefalopatia, ou raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose de fenitoína sódica está indicada se a concentração de fenitoína for excessiva; caso os sintomas persistam, o tratamento com fenitoína sódica deve ser descontinuado.

Foram relatados comportamentos ou intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida.

O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser
monitorados quanto aos sinais de comportamento ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.

Uma boa higiene dentária deve ser enfatizada durante o tratamento com fenitoína sódica, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.

Gravidez

Categoria de risco na 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.

Diversos relatos sugerem uma relação entre o uso de fármacos antiepilépticos por mulheres epilépticas e uma maior incidência de efeitos teratogênicos em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivantes mais comumente prescritos. Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivantes conhecidos.

Uma relação causaefeito definitiva não foi estabelecida uma vez que fatores genéticos ou a própria epilepsia podem ter papel importante na causa de anomalias congênitas.

A grande maioria das gestantes epilépticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se estar atento ao fato de que o tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nas quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilépticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia e de risco de vida. Em casos particulares, nos quais a gravidade e frequência das crises são tais que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes ou durante a gravidez, embora não exista segurança que mesmo crises epilépticas menores não representem algum perigo ao desenvolvimento do feto.

Riscos à gestante: durante a gravidez pode ocorrer um aumento na frequência das crises epilépticas em uma grande proporção de pacientes, devido a alterações farmacocinéticas da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provavelmente será indicado o retorno à posologia original.

O médico deve aconselhar as mulheres epilépticas durante a gravidez e avaliar a relação risco/ benefício.
Pode ocorrer um distúrbio de sangramento grave (que implica em risco de vida) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em recém-nascidos expostos à fenitoína no útero. Esta condição induzida pelo medicamento pode ser prevenida através da administração de vitamina K à mãe antes do parto, e ao recém-nascido após o parto.

Lactação

Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos neonatos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade uma vez que o uso concomitante aumenta a concentração plasmática da fenitoína em decorrência da inibição do metabolismo da fenitoína e do deslocamento da fenitoína dos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. A administração da azapropazona deve ser evitada nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.

Barbituratos: os pacientes mantidos com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação com fenitoína caso o barbiturato seja retirado. O fenobarbital pode reduzir a absorção oral da fenitoína.

Beclamida: casos individuais de leucopenia reversível foram associados com altas doses de beclamida (1,5 a 5g por dia) em associação com outros anticonvulsivantes como barbitúricos e fenitoína. O perfil hematológico deve ser monitorado regularmente quando doses maiores que as recomendadas forem administradas ou outros anticonvulsivantes forem administrados em conjunto com a beclamida. O mecanismo de ação não é conhecido.

Cloranfenicol: os pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de intoxicação com a fenitoína, uma vez que o cloranfenicol reduz o metabolismo da fenitoína. A dose de anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada.

Corticosteroides: a fenitoína aumenta o *clearance* do corticosteroide reduzindo sua eficácia. A eficácia terapêutica do agente corticosteroide deve ser monitorada; pode ser necessário um aumento na dose do corticosteroide da ordem de 2 vezes ou mais durante tratamento combinado com a fenitoína. Recomenda-se monitoramento periódico dos níveis de fenitoína uma vez que doses maiores de fenitoína também podem ser necessárias, considerando que o corticosteroide pode aumentar ou reduzir os níveis de fenitoína.

Delavirdina: a coadministração de delavirdina e fenitoína não é recomendada em decorrência da redução substancial das concentrações plasmáticas da delavirdina observados com o uso concomitante, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.

Dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Os níveis sanguíneos de fenitoína são aumentados e a excreção urinária diminuída dentro de quatro horas após administração da primeira dose de dissulfiram. Os pacientes que recebem os dois fármacos devem ser monitorados. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.

Erva de São João: a administração concomitante de fenitoína e Erva de São João reduz a eficácia da fenitoína devido a indução do citocromo P450 3A4 pela Erva de São João. Esta interação não foi reportada clinicamente e é baseada na interação da Erva de São João com outros fármacos metabolizados pela mesma via. O uso concomitante deve ser evitado. Caso o paciente continue o tratamento com Erva de São João durante terapia com a fenitoína, ele deve tomá-la de uma fonte confiável que assegure uma quantidade estável de ingrediente ativo. Além disso, os níveis de fenitoína devem ser monitorados e estabilizados e os sintomas de ausência de eficácia (aumento de crises epilépticas) devem ser cuidadosamente monitorados. Se o paciente descontinuar o uso da Erva de São João, pode ser necessário reduzir a dose da fenitoína e os sintomas de toxicidade da fenitoína (nistagmo, ataxia, disartria, hiperreflexia, depressão no SNC, alteração do status mental e alucinação) devem ser monitorados.

Etanol: a ingestão aguda de álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína, enquanto que seu uso crônico pode diminuí-las. Os pacientes epilépticos que fazem uso crônico do álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes. É necessário um acompanhamento rotineiro da concentração plasmática da fenitoína.

Fenilbutazona: este fármaco aumenta o risco de toxicidade com a fenitoína, uma vez que reduz o metabolismo hepático da fenitoína e altera a fixação às proteínas plasmáticas.

Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação da fenitoína.

Folatos: os folatos reduzem a eficácia da fenitoína. O uso concomitante do ácido fólico com a fenitoína resultou num aumento da frequência de crises convulsivas e na redução dos níveis de fenitoína em alguns pacientes. A fenitoína tem potencial de diminuir os níveis plasmáticos de folato e, portanto, deve ser evitada durante a gravidez.

Hidróxido de alumínio: a administração simultânea da fenitoína com hidróxido de alumínio pode acarretar na diminuição da concentração sérica da fenitoína.

Imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido a indução do seu metabolismo pelo citocromo P4503A4. Recomenda-se cautela quando o imatinibe é coadministrado com um potente indutor do CYP3A4, como por exemplo a fenitoína. Devem-se considerar terapias alternativas a fenitoína que apresentem um potencial de indução enzimática menor. Entretanto, se o imatinibe for utilizado concomitantemente a fenitoína, recomenda-se um aumento de no mínimo 50% da dose do imatinibe para manter a eficácia terapêutica e um monitoramento cuidadoso da reposta clínica.

Irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo SN-38. Isso ocorre devido a indução do metabolismo do irinotecano mediado pelo CYP3A4 causado pela fenitoína e pode reduzir a eficácia do tratamento com irinotecano em pacientes adultos e pediátricos. Um tratamento anticonvulsivante alternativo que não apresente indução enzimática deve ser considerado. A substituição deve ser iniciada pelo menos duas semanas antes do início do tratamento com irinotecano.

Isoniazida: os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína. Os níveis séricos de fenitoína devem ser monitorados quando o tratamento com isoniazida for introduzido ou descontinuado e os ajustes na dose de fenitoína devem ser feitos de acordo.

Lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem a classe dos antiarrítmicos IB. O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo hepático da lidocaína resultando em uma redução da concentração sérica da lidocaína. O uso combinado deve ser administrado com cautela. O status cardíaco do paciente deve ser monitorado. Se possível, o tratamento concomitante deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca conhecida.

Lopinavir: o uso concomitante de fenitoína e lopinavir pode resultar numa redução da concentração plasmática do lopinavir e pode causar redução na concentração da fenitoína no *steady-state*. Portanto, aconselha-se cautela e monitoramento dos níveis de fenitoína durante a coadministração. O regime posológico de uma dose por dia de lopinavir não deve ser administrado quando o paciente também estiver recebendo fenitoína.

Metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido a redução da sua absorção gástrica. Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato devido ao deslocamento do metotrexato das proteínas plasmáticas pela fenitoína. A concentração de fenitoína deve ser obtida durante e após o tratamento combinado para assegurar uma cobertura anticonvulsivante adequada. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao possível aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e ulcerações na mucosa).

Posaconazol: o posaconazol é principalmente metabolizado pela glucuronidação UDP (UDP-G) e pela p-glicoproteína. Também é um inibidor das enzimas CYP3A4. A coadministração com a fenitoína, substrato da CYP3A4 e indutor da UDP-G, resultou na redução da concentração de posaconazol e no aumento da concentração de fenitoína. O uso concomitante de fenitoína e posaconazol deve ser evitado a menos que o potencial benefício justifique claramente o potencial risco. Entretanto, se estes fármacos forem coadministrados, os níveis de fenitoína devem ser frequentemente monitorados e deve-se considerar a redução da dose de fenitoína.

Quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina devido a indução do seu metabolismo pela fenitoína. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Recomenda-se cautela ao retirar a fenitoína do tratamento ou durante a substituição por outro anticonvulsivante não indutor enzimático.

Salicilatos: altas doses de salicilatos podem deslocar a fenitoína por fixação da proteína plasmática, aumentando assim a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Embora a concentração sérica total da fenitoína possa estar reduzida durante o tratamento com salicilatos, a concentração de fenitoína sérica livre parece não ser afetada e portanto não há necessidade de alteração da dose na maioria dos pacientes. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecem propensos à intoxicação.

Sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína uma vez que podem inibir o metabolismo da fenitoína. Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante.

Tacrolimo: quando estes fármacos são utilizados concomitantemente, os pacientes devem ser monitorados quanto à redução das concentrações plasmáticas do tacrolimo e consequente redução de sua eficácia. Pode ser necessário aumentar as doses de tacrolimo. Além disso, os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento dos níveis de fenitoína e controle das crises epilépticas. O provável mecanismo de ação é o aumento do metabolismo do tacrolimo ou redução do *clearance* da fenitoína.

Tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir uma vez que a fenitoína induz o metabolismo mediado pelo CYP3A4 do tipranavir reduzindo suas concentrações plasmáticas.

Voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol mediado pelo citocromo P450. Além disso, ocorre inibição competitiva do citocromo P450 2C9 pelo voriconazol e pela fenitoína reduzindo o metabolismo da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente das concentrações de fenitoína e dos eventos adversos relacionados a fenitoína durante a coadministração. A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de 4mg/kg para 5mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou de 200mg para 400mg por via oral a cada 12 horas (100mg para 200mg oral a cada 12 horas em pacientes com menos de 40 kg).

Interações entre Preparações Nutricionais/Alimentação Enteral: relatos da literatura sugerem que pacientes que receberam preparações nutricionais enteral e/ou equivalentes de suplementos nutricionais têm níveis plasmáticos de fenitoína menores que os esperados.

Portanto, sugere-se que fenitoína sódica não seja administrado concomitantemente com preparação nutricional enteral. Nestes pacientes, pode ser necessária a monitoração mais frequente dos níveis séricos de fenitoína.

Interações com Testes Laboratoriais: a fenitoína pode causar diminuição dos níveis séricos de T4. Também pode produzir valores menores que os normais para teste de metirapona ou dexametasona. A fenitoína pode causar níveis séricos aumentados de glicose, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase.

Deve se ter cautela quando métodos imunoanalíticos forem utilizados para mensurar as concentrações plasmáticas de fenitoína.

REAÇÕES ADVERSAS

Sistema Nervoso Central: as manifestações mais comuns observadas com o uso de fenitoína estão relacionadas a este sistema e são normalmente relacionadas à dose. Estas incluem nistagmo, ataxia, dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental.

Foram também observadas vertigem, insônia, nervosismo transitório, contração motora e cefaleia. Foram também relatados raros casos de discinesia induzida por fenitoína, incluindo coreia, distonia, tremor e asterixe, similares aqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.

Polineuropatia periférica predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.

Sistema Gastrintestinal: náusea, vômitos, constipação, hepatite tóxica e dano hepático.

Sistema Intergumentar: manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram *rash* morbiliforme e escarlatiniforme. O *rash* morbiliforme (semelhante ao sarampo) é o mais comum; outros tipos de dermatites são observados mais raramente.

Outras formas mais graves que podem ser fatais incluíram dermatite bolhosa, esfoliativa ou purpúrica, lupus eritematoso, Síndrome de Stevens-Jonhson e necrólise epidérmica tóxica (vide Precauções e Advertências).

Sistema Hemopoiético: complicações hemopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com a administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose e anemia megaloblástica, estas condições correspondem geralmente à terapia com ácido fólico.

Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin (vide Precauções e Advertências).

Sistema do Tecido conectivo: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose e doença de Peyronie.

Sistema Cardiovascular: A rápida administração intravenosa de fenitoína pode resultar em hipotensão, bradicardia e outras disritmias (isto pode estar relacionado ao diluente propilenoglicol).

Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia, eosinofilia, febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou *rash*), lupus eritematoso sistêmico, anormalidades de imunoglobulinas.

A incidência dos eventos adversos tendem a aumentar tanto em função do aumento da dose quanto do aumento da velocidade de infusão.

Os eventos clínicos adversos mais importantes causados pela administração intravenosa de fenitoína sódica são colapso cardiovascular e/ ou depressão do sistema nervoso central.

Hipotensão pode ocorrer se o fármaco for administrado rapidamente pela via intravenosa.

Os eventos adversos clínicos mais comumente observados com o uso de fenitoína sódica em estudos clínicos foram: nistagmo, vertigem, prurido, parestesia, cefaleia, sonolência e ataxia. Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa da fenitoína. Parestesia e prurido, entretanto, foram muito mais frequentemente associados à administração intravenosa do que com a administração intramuscular de fenitoína sódica. Estas sensações, geralmente descritas como prurido, queimaduras ou formigamento não foram normalmente observadas no local da infusão. O local do desconforto variou, sendo a virilha mencionada mais frequentemente como o local envolvido.

Parestesia e prurido foram eventos transitórios que ocorreram dentro de alguns minutos após o início da infusão e que geralmente desapareceram 10 minutos após a infusão de fenitoína sódica solução injetável. Alguns pacientes apresentaram sintomas durante horas.

Estes eventos não aumentaram em gravidade com a administração repetida.

Eventos adversos ou alterações clínicas laboratoriais concomitantes sugerindo processo alérgico não foram observados.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

POSOLOGIA

Quando for necessário efeito imediato, como nos controles de uma crise aguda, no estado de mal epiléptico e nas crises de arritmias, recomenda-se a forma injetável, preferencialmente pela via intravenosa. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual (vide Precauções e Advertências).

Segue abaixo a posologia de fenitoína sódica por indicação terapêutica:

Pacientes adultos:

- **Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia:** tratamento e profilaxia: 100 - 200mg I.M. a cada 4 horas durante a cirurgia com continuidade no período pós-operatório.

- **Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal):** 100mg três vezes ao dia, dose de manutenção usual de 300 – 400mg/dia (dose máxima de 600mg/dia).

- **Estado de mal epiléptico:** dose de ataque de 10 – 15mg/kg I.V. (não exceder 50mg/min), seguido por dose de manutenção de 100mg por via oral ou intravenosa a cada 6 a 8 horas.

Pacientes Pediátricos:

Crianças com mais de 6 anos e adolescentes podem necessitar da dose mínima de adulto (300mg/dia).

A administração intramuscular (I.M.) não está recomendada em crianças.

- **Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia:** tratamento e profilaxia: 5mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300mg/dia).

- **Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal):** 5mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300mg/dia).

- **Estado de mal epiléptico:** dose de ataque de 10 – 15mg/kg por via intravenosa (não exceder 1 a 3mg/kg/dia).

Ajustes posológicos:

- **Pacientes idosos:** inicialmente 3mg/kg/dia em doses divididas; a dose deve ser ajustada de acordo com as concentrações séricas de hidantoína e de acordo com a resposta do paciente.

- **Hipoalbuminemia:** (concentração de fenitoína normalizada em pacientes hipoalbuminêmicos) concentração de fenitoína sérica normal em pacientes não hipoalbuminêmicos = concentração de fenitoína sérica observada em pacientes hipoalbuminêmicos, dividido por 0,25 vezes a concentração de albumina mais 0,1.

- **Pacientes com doença hepática:** pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com insuficiência hepática; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil neste pacientes.

- **Pacientes obesos:** a dose de ataque intravenosa deve ser calculada com base no peso corpóreo ideal mais 1,33 vezes o excesso de peso com relação ao peso ideal, considerando que a fenitoína é preferencialmente distribuída em gordura.

- **Gravidez:** as necessidades de fenitoína são maiores durante a gravidez, requerendo um aumento na dose em algumas pacientes. Após o parto, a dose deve ser reduzida para evitar toxicidade.

- **Pacientes com insuficiência renal:** pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com doença renal; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil neste pacientes.

Instruções para administração de fenitoína sódica injetável

Não é recomendada a adição da solução injetável de fenitoína sódica a soluções para infusão intravenosa devido à sua baixa solubilidade e à consequente possibilidade de precipitação.
Entretanto, alguns médicos sugerem que a infusão intravenosa seja razoável em diluição compatível, como forma de se evitar alguns efeitos adversos relacionados à aplicação intravenosa direta. A fenitoína é mais estável em soluções salinas, portanto, a soluções de cloreto de sódio 0,9% deve ser a escolha no caso da necessidade de diluição do medicamento.
As diluições com soluções glicosadas normalmente precipitam o produto e não estão indicadas.
A infusão deve ser realizada por curtos períodos utilizando filtro de 0,22 micras (utilizado entre o equipo e o paciente, para retirar os cristais que possivelmente tenham se formado em consequência de precipitação).

SUPERDOSAGEM
A dose letal em pacientes pediátricos, ainda não é conhecida.
A dose letal em adultos é estimada em 2 a 5g. Os sintomas iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria. Outros sinais são: tremor, hiperreflexia, letargia, fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso e hipotensivo. A morte ocorre em decorrência da depressão respiratória e circulatória.
Existem variações acentuadas entre os indivíduos em relação aos níveis séricos de fenitoína em que pode ocorrer toxicidade. O nistagmo na visão lateral geralmente ocorre com níveis de 20mcg/mL, ataxia com 30mcg/mL, disartria e letargia ocorrem quando a concentração sérica é superior a 40mcg/mL, porém uma concentração de até 50mcg/mL foi relatada como isenta de evidências de toxicidade. Foram ingeridas doses 25 vezes maiores que a dose terapêutica, produzindo uma concentração sérica superior a 100mcg/mL, com recuperação completa.
O tratamento não é específico já que não existe um antídoto conhecido.
O funcionamento adequado dos sistemas respiratório e circulatório deve ser cuidadosamente monitorado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas de suporte adequadas.
Se o reflexo de vômito estiver ausente, as vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas. Pode ser necessário o uso de oxigênio, vasopressores e ventilação assistida para depressões do SNC, respiratória e cardiovascular.
Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas.
Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em pacientes pediátricos.
Na superdosagem aguda, deve-se considerar a possibilidade da presença de outros depressores do SNC, incluindo o álcool.
Pacientes idosos
O "*clearance*" da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0171
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 • SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Rev.01

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2013	20/12/2013	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento de Referência disponibilizada no site do fabricante Sanofi-Aventis.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

consultas.anvisa.gov.br

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25000.000881/9911	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	09/08/1999
Nome Comercial	FOLINAC	**Registro**	113430072	**Vencimento do Registro**	08/2024
Princípio Ativo	FOLINATO DE CÁLCIO			**Medicamento de referência**	
Classe Terapêutica	ANTIDOTOS			**ATC**	
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	15 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1134300720013	COMPRIMIDO SIMPLES	09/08/1999	24 meses

Princípio Ativo	FOLINATO DE CÁLCIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA OU CARTUCHO DE PAPELAO
Local de Fabricação	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - 19.570.720/0001-10 - SABARÁ - MG - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	15 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 100 ATIVA	1134300720021	COMPRIMIDO SIMPLES	09/08/1999	24 meses

Princípio Ativo	FOLINATO DE CÁLCIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA OU CARTUCHO DE PAPELAO
Local de Fabricação	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - 19.570.720/0001-10 - SABARÁ - MG - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	15 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1134300720031	COMPRIMIDO SIMPLES	09/08/1999	24 meses

Princípio Ativo	FOLINATO DE CÁLCIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA OU CARTUCHO DE PAPELAO

Local de Fabricação	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - 19.570.720/0001-10 - SABARÁ - MG - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	3 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP VD INC X 1 ML CANCELADA OU CADUCA	1134300720048	SOLUÇAO INJETAVEL	09/08/1999	24 meses

Princípio Ativo	FOLINATO DE CÁLCIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA OU CARTUCHO DE PAPELAO
Local de Fabricação	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - 19.570.720/0001-10 - SABARÁ - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	3 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 1 ML (EMB. HOSP.) CANCELADA OU CADUCA	1134300720056	SOLUÇAO INJETAVEL	09/08/1999	24 meses
Princípio Ativo	FOLINATO DE CÁLCIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA OU CARTUCHO DE PAPELAO				
Local de Fabricação	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - 19.570.720/0001-10 - SABARÁ - MG - BRASIL				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Folinac

Folinato de Cálcio

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido Simples

15mg

Folinac

folinato de cálcio

NOME GENÉRICO:

folinato de cálcio

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimido simples

APRESENTAÇÃO:

15mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

folinato de cálcio 16,206mg*

*equivalente a 15mg de ácido folínico

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

(celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio)

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Prevenção dos efeitos tóxicos causados por antagonistas do ácido fólico e tratamento de anemias megaloblásticas por deficiência de folatos.

Cuidados de armazenamento: Conservar o produto na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses. Vide embalagem externa. ATENÇÃO: Não utilize o produto fora do prazo de validade sob risco de não produzir os efeitos desejados.

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Reações adversas: Informe seu médico caso ocorram reações desagradáveis. Podem ocorrer reações alérgicas, erupção cutânea, ardência e prurido. **Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

Contraindicações e precauções: Este medicamento não está recomendado para o tratamento de anemia perniciosa ou outras anemias secundárias a carência de vitamina B12. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

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

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

O Folinac (folinato de cálcio/leucovorina cálcica) é o derivado 5-formil do ácido tetrahidrofólico, forma ativa do ácido fólico. O ácido folínico é usado principalmente como um antídoto dos antagonistas do ácido fólico, tais como metotrexato, que bloqueiam a conversão do ácido fólico a tetrahidrofolato por ligação à enzima dihidrofolato redutase.

O ácido folínico é rapidamente convertido a N5-metil-FH4, o folato fisiológico, normalmente existente no plasma. Esta conversão é mais rápida se o ácido folínico for administrado por via oral que após a administração parenteral. O Folinac comprimidos permite que a administração oral atue em conjunto ou em substituição à terapêutica parenteral.

INDICAÇÕES:

O Folinac está indicado como antídoto dos efeitos tóxicos dos antagonistas do ácido fólico tais como metotrexato, pirimetamina ou trimetoprima; para prevenir a toxicidade severa devido a superdose de metotrexato e como parte dos programas de tratamento quimioterapêutico no cuidado de várias formas de câncer. O Folinac também está indicado para o tratamento das anemias megaloblásticas por deficiência de folatos.

CONTRAINDICAÇÕES:

O Folinac não é recomendado para o tratamento da anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas secundárias à carência de vitamina B12, pois pode produzir uma remissão hematológica enquanto continuam progredindo as manifestações neurológicas.

PRECAUÇÕES:

O Folinac não deve ser empregado simultaneamente com um antagonista do ácido fólico com o objetivo de modificar ou abortar a toxicidade clínica, pois o efeito terapêutico do antagonista pode ser anulado.

Gravidez/reprodução: Não foram realizados estudos em animais ou em humanos; assim há que se considerar o risco/benefício (FDA, gravidez cate-goria C). Entretanto, é recomendável o uso de leucovorina para o tratamento da anemia megaloblástica produzida pela gravidez.

Amamentação: Uma vez que se desconhece se a leucovorina é excretada no leite materno e não se tem documentado problemas em seres humanos, deve-se considerar o risco/benefício.

Pediatria: A leucovorina pode aumentar a frequência de convulsões em crianças sensíveis.

Problemas médicos: Este medicamento não deve ser usado como único agente antianêmico quando existirem os seguintes problemas médicos:

1. “Anemia perniciosa” ou “Deficiência de vitamina B12”, pode produzir remissão hematológica enquanto continuam a progredir as manifestações neurológicas.
2. Na presença de acidúria (pH urinário inferior a 7), ascite, desidratação, obstrução gastrintestinal, derrame pleural ou peritoneal consequentes aos efeitos do metotrexato, a leucovorina deve ser utilizada com cautela.
3. Insuficiência renal: o risco de toxicidade por metotrexato encontra-se aumentado porque a eliminação do metotrexato poderá ser insuficiente e po-derá ocorrer acumulação; ainda assim, doses pequenas de metotrexato podem levar a severa mielodepressão e mucosite; doses maiores e/ou o aumento da duração do tratamento com leucovorina podem ser necessários.
4. Náuseas e vômitos: a absorção da leucovorina poderá ser insuficiente. Recomenda-se a administração parenteral. A hidratação inadequada, que acompanha as náuseas severas e vômitos, também pode resultar em aumento de toxicidade por metotrexato.

CONTROLE DOS PACIENTES:

Para os pacientes que recebem metotrexato em altas doses:

“Determinações do *clearance* da creatinina”(recomenda-se antes do início do metotrexato em altas doses, como terapêutica de socorro de Folinac;

“Determinações de metotrexato no plasma ou no soro” (recomendadas por alguns clínicos a cada 12 ou 24 horas após a administração de metotrexato em altas doses para determinar a dose e a duração do tratamento com Folinac necessário para manter o resgate. Pode auxiliar na identificação de pacientes com *clearance* de metotrexato retardado. A toxicidade parece estar relacionada tanto com o tempo durante o qual as concentrações de metotrexato estão elevadas como relacionada com as concentrações-pico obtidas. Em geral o controle deverá continuar até que as concentrações sejam menores que 5 por 10 - 8M).

“Determinações de creatinina no soro”(recomendadas antes e a cada 24 horas após cada dose de metotrexato para descobrir o desenvolvimento de insuficiência da função renal e para predizer a toxicidade do metotrexato. Um aumento superior a 50% com relação à concentração de pré-tratamento nas 24 horas está associado com severa toxicidade renal);

“Determinações do pH urinário” (recomenda-se previamente a cada dose da terapêutica de metotrexato em altas doses e próximo a cada 6 horas através do resgate com Folinac para garantir que o pH continue superior a 7, reduzindo ao mínimo o risco de nefropatia por metotrexato).

REAÇÕES ADVERSAS:

O Folinac é muito bem tolerado, somente tendo sido descrito efeitos secundários relacionados a reação alérgica ao produto como erupção cutânea ou ardência e prurido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

O ácido folínico em grandes quantidades pode contrapor o efeito antiepilético do fenobarbital, fenitoína e primidona e aumentar a frequência das convulsões em crianças sensíveis.

POSOLOGIA:

Como antídoto para os antagonistas do ácido fólico: a posologia de Folinac é variável, pois está na dependência da dose de metotrexato. Indica-se 1 comprimido de 15mg a cada 6 horas durante 48 horas.

Após a infusão de metotrexato, a terapêutica de proteção com Folinac é usualmente iniciada até 24 horas após o começo do metotrexato. Os pacientes que recebem Folinac “como um resgate” dos efeitos tóxicos de metotrexato, devem estar sob supervisão de um médico experiente na terapêutica com metotrexato em altas doses.

A administração parenteral de Folinac é recomendada caso seja evidenciado que a absorção é insuficiente devido a náuseas e/ou vômitos.

A administração de metotrexato não deve iniciar-se a menos que o *clearance* da creatinina e as concentrações de creatinina no soro sejam normais.

A administração de metotrexato em altas doses não deverá ser iniciada a menos que Folinac esteja fisicamente presente, já que o resgate é crítico. Empregou-se uma variedade de programas de dosificação de leucovorina em combinação com metotrexato em altas doses. Uma vez que este regime encontra-se ainda sob investigação, o médico que prescreve deve consultar a literatura científica ao escolher uma dose específica.

A alcalinização da urina (com bicarbonato ou acetazolamida) e hidratação venosa (3.000mL/m^2 de superfície corporal/dia) também são importantes para prevenir a toxicidade renal determinada pelo metotrexato.

A administração de Folinac deverá ser preferencialmente consecutiva e não simultânea com a administração de metotrexato. Todavia, leucovorina tem sido administrada de forma simultânea com pirimetamina e trimetoprima em doses orais ou intramusculares entre 0,4 a 5mg para prevenir a anemia megaloblástica decorrente de altas doses destes fármacos.

Geralmente recomenda-se que a primeira dose de Folinac seja administrada ao final das primeiras 24 a 42 horas após iniciada uma infusão de metotrexato em altas doses (decorridos 60 minutos após uma superdose), em uma dose capaz de produzir concentrações sanguíneas iguais ou superiores às concentrações de metotrexato no sangue (leucovorina em uma dose de 15 a 25mg por m^2 de superfície corporal produz concentrações plasmáticas padrão de aproximadamente 1mol ou 1x10 - 6M).

A duração da administração de Folinac varia com a dose de metotrexato e as concentrações plasmáticas alcançadas (incluindo a velocidade de eliminação); geralmente a administração de Folinac é mantida até que as concentrações de metotrexato atinjam valores inferiores a 5 x 10 - 8M.

Uma dose maior e/ou uma maior duração de tratamento com Folinac poderá ser necessária nos pacientes com acidúria, ascite, desidratação, obstrução gastrintestinal, insuficiência da função renal ou derrames pleurais ou peritoneais, tendo em vista que a excreção de metotrexato encontra-se retardada e aumenta o tempo para que as concentrações plasmáticas de metotrexato reduzam-se a níveis não tóxicos (menores do que 5 x 10 - 8M). Recomenda-se que a duração da administração de Folinac nestes pacientes esteja baseada na determinação das concentrações plasmáticas de metotrexato.

O Folinac é um antídoto específico para toxicidade hematopoiética do metotrexato e outros potentes inibidores da enzima dihidrofolato redutase. O resgate com Folinac da terapêutica com metotrexato em altas doses inicia-se habitualmente no término das 24 horas de sua administração.

Um programa de dose de resgate convencional de Folinac é de 10mg/m^2 oral ou parenteral seguido de 10mg/m^2 oral cada 6 horas durante 72 horas. Todavia, se nas 24 horas após a administração de metotrexato a creatinina no soro for de 50% ou superior ou mais do que a creatinina sérica pré-metotrexato, a dose de Folinac deverá ser aumentada de imediato de 100mg/m^2 cada 3 horas até que o nível de metotrexato sérico atinja valores inferiores a 5 x 10 - 8M.

A dose recomendada de Folinac para contrapor a toxicidade hematológica, devido aos antagonistas do ácido fólico com menor afinidade para a hidrofolato redutase de mamíferos do que o metotrexato, é substancialmente menor e são recomendados 5 a 15mg de Folinac/dia, por alguns investigadores.

No tratamento de anemias megaloblásticas: indica-se 1 comprimido de 15mg diariamente.

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

ARMANEZAMENTO

O Folinac deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: 10 comprimidos em blíster de alumínio plástico incolor.

Características organolépticas: os comprimidos possuem coloração amarelo claro, com aspecto circular, liso e uniforme.

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.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0072

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.

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**
	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Harmonização conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 17/12/2013.	VP/VPS	15mg – Caixa com 500 comprimidos.
			03/12/2012	0974842/12-3	1808 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	ANUÍDO	Inclusão da equivalência entre o sal (folinato de cálcio) e o ácido folínico.	VP/VPS	15 mg – Caixa com 500 comprimidos.

furosemida

"Medicamento genérico Lei Nº. 9.787, de 1999"

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

10 mg/mL

furosemida

"Medicamento genérico Lei Nº. 9.787, de 1999"

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO
Solução injetável: 100 ampolas de vidro âmbar com 2 mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
Furosemida ……..... 10 mg
excipientes (hidróxido de sódio, cloreto de sódio, bissulfito de sódio e água para injetáveis) …..… 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 a 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 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 foram demonstrados 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
A furosemida não deve ser usada em pacientes com:
- insuficiência renal com anúria;
- pré-coma e coma associado com 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 furosemida requer 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;
- 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 a 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 e 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 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.

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 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 tais como, 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 Furosemida solução injetável.

Medicamento – Exame laboratoriais
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de furosemida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A furosemida solução injetável deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC) e 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 furosemida solução injetável após diluição
A furosemida 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 incolor a quase 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 furosemida solução injetável 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 furosemida solução injetável deve ser realizada lentamente, não excedendo a velocidade de infusão de 4 mg/min. Em pacientes com insuficiência renal severa (creatinina sérica > 5 mg/dL), recomenda-se não exceder a velocidade de infusão de 2,5 mg/min.
A administração intramuscular deve ser restrita a casos excepcionais nos quais a administração oral furosemida comprimidos) ou intravenosa (furosemida solução injetável) não são possíveis. A administração intramuscular não é adequada ao tratamento de condições agudas como edema pulmonar.
A substituição da administração parenteral (furosemida solução injetável) para oral furosemida comprimidos) deve ser realizada assim que possível.

A solução injetável de furosemida 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 furosemida 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.
A furosemida 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 furosemida solução injetável administrado 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.

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).

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 da 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 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.

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

MS 1.0387.0038
Farm. Resp.: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade

CRF- MG nº 13603

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 da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/09/2015	07881981/53	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Inclusão inicial de texto de bula conforme RDC 60/12	VP / VPS	10,0 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
21/09/2016	*será gerado após a presente transação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Harmonização de texto de bula conforme as informações prestadas pela Bula Referência, publicada no Bulário Eletrônico em 03/08/2017.	VP / VPS	10,0 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FUROSEMIDA

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	25351.001303/0191	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	19/03/2001
Nome Comercial	FUROSEMIDA	**Registro**	103870038	**Vencimento do Registro**	03/2026
Princípio Ativo	FUROSEMIDA			**Medicamento de referência**	Lasix
Classe Terapêutica	DIURETICOS SIMPLES			**ATC**	DIURETICOS SIMPLES
Parecer Público	-	**Bula Paciente**		**Bula Profissional**	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10,0 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700380011	SOLUÇAO INJETAVEL	19/03/2001	24 meses

Princípio Ativo	FUROSEMIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA
Local de Fabricação	-
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: hemitartarato de norepinefrina

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	25351.053022/2007-06	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	03/11/2008
Nome Comercial	hemitartarato de norepinefrina	**Registro**	103870060	**Vencimento do Registro**	11/2028
Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA			**Medicamento de referência**	Hyponor
Classe Terapêutica	VASOCONSTRITORES E HIPERTENSORES			**ATC**	VASOCONSTRITORES E HIPERTENSORES
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL INJ IV CX 10 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700600011	SOLUÇAO INJETAVEL	03/11/2008	24 meses

Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAVENOSA

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP) ATIVA	1038700600021	SOLUÇAO INJETAVEL	03/11/2008	24 meses

Princípio Ativo	HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA
Local de Fabricação	• HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	-
Destinação	
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não



hemitartarato de norepinefrina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução Injetável

2mg/mL

hemitartarato de norepinefrina
"Medicamento genérico Lei Nº 9.787, de 1999"

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES
Solução estéril e injetável. Embalagem com 50 ampolas com 4 mL ou cartucho com 10 ampolas com 4mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada ampola com 4 mL contém:
hemitartarato de norepinefrina..... 8,0 mg*
excipientes (cloreto de sódio, bissulfito de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis) q.s.p.....4 mL
*(equivalente a 4 mg de norepinefrina base).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao controle da pressão sanguínea em certos estados hipotensivos agudos (por exemplo, feocromocitomectomia, simpatectomia, poliomielite, infarto do miocárdio, septicemia, transfusão sanguínea e reações a drogas). É indicado também como coadjuvante no tratamento da parada cardíaca e hipotensão profunda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, realizado em uma unidade de terapia intensiva foi delineado para comparar dopamina à norepinefrina como o vasopressor inicial após reposição de volume líquido em 252 pacientes adultos com choque séptico.
O endpoint primário de eficácia foi todas as causas de mortalidade em 28 dias. Os endpoints secundários incluíram disfunção orgânica, tempo de permanência em hospital ou na UTI, e segurança (principalmente ocorrência de arritmias). A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 50% (67/134) com a dopamina como vasopressor inicial em comparação com 43% (51/118) para o tratamento da norepinefrina ($p = 0,282$). Houve uma incidência significativamente maior de taquicardia sinusal com dopamina [27,5% (33/120)] do que com norepinefrina [5,3% (7/132)] e arritmias observado com o tratamento de dopamina [23,3% (18/120)] quando comparada ao tratamento norepinefrina [5,3% (7/132)] ($p <0,0001$), respectivamente. A análise de regressão logística identificou o escore APACHE II ($p <0,0001$) e arritmia ($p <0,015$) como preditores significativos de resultado.
Nesta estratégia de suporte vaso pressórica para pacientes em choque séptico, dopamina e norepinefrina foram igualmente eficazes como agentes iniciais para taxas de mortalidade em 28 dias. No entanto, houve um número significativamente maior de arritmias cardíacas com o tratamento dopamina. Os doentes que recebem dopamina devem ser monitorizados para o desenvolvimento de arritmias cardíacas. (PATEL,2010)
Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, pacientes que tiveram choque séptico e estavam recebendo um mínimo de 5 µg de norepinefrina por minuto foram randomizados para receber uma dose baixa de vasopressina (0,01 a 0,03 UI por minuto) ou norepinefrina (5 a 15 µg por minuto), além dos vasopressores do período "open-label". Todas as infusões vasopressoras foram tituladas e infundidas de acordo com protocolos vigentes para manter uma pressão arterial alvo. O desfecho primário foi a taxa de mortalidade de 28 dias após o início das infusões.

Um total de 778 pacientes foi submetido à randomização e infundido com o fármaco em estudo (396 doentes receberam vasopressina e 382 norepinefrina) e incluído na análise. Não houve diferença significativa entre os grupos vasopressina e norepinefrina na taxa de mortalidade em 28 dias (35,4% e 39,3%, respectivamente; P = 0,26) ou na mortalidade de 90 dias (43,9% e 49,6%, respectivamente; P = 0,11). Não houve diferenças significativas nas taxas globais de eventos adversos graves (10,3% e 10,5%, respectivamente; P = 1,00). No estrato definido prospectivamente como choque séptico menos grave, a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo de vasopressina do que no grupo norepinefrina aos 28 dias (26,5% versus 35,7%, P = 0,05); no estrato de choque séptico mais grave, não houve diferença significativa na mortalidade de 28 dias (44,0% e 42,5%, respectivamente; P = 0,76). Um teste para heterogeneidade entre estes dois estratos do estudo não foi significativo (P = 0,10).

Em relação à análise de subgrupos, a significância estatística destas observações é incerta, especialmente pela realização de múltiplos testes estatísticos realizados, este achado deve ser considerado apenas como um gerador de hipótese para ser testado em futuros ensaios.

Os autores concluíram que, vasopressina em baixa dose não reduziu as taxas de mortalidade quando comparado com a norepinefrina entre os pacientes com choque séptico que foram tratados com catecolaminas vasopressores (RUSSEL, 2008).

Em estudo randomizado e controlado, delineado para comparar os efeitos da dopamina, noradrenalina, adrenalina, e a combinação de noradrenalina e dobutamina sobre o metabolismo da mucosa gástrica e oxigenação sistêmica em pacientes com choque séptico. Cada paciente recebeu dopamina, em primeiro lugar, em seguida, numa sucessão aleatória epinefrina, norepinefrina, ou norepinefrina-dobutamina, a pressão arterial sistémica média foi mantida a > 9,31 kPa. Após 120 minutos de cada tratamento, os parâmetros, hemodinâmicos, taxa de oxigênio metabólico e da mucosa gástrica foram obtidos.

Epinefrina induziu um aumento significativo na frequência cardíaca em comparação com os outros três grupos (P < 0,05), e um índice cardíaco significativamente maior em comparação com a noradrenalina sozinha e norepinefrina-dobutamina (P < 0,05). Os valores da relação de extração de oxigênio foram menores com infusão de epinefrina, em comparação com os outros três grupos (P < 0,05). As concentrações de lactato arterial diminuíram significativamente com norepinefrina-dobutamina, em comparação com as infusões de dopamina e epinefrina (P < 0,05). Em comparação com a infusão de epinefrina, os valores de pH gástricos intramucosa foram maiores com infusão de noradrenalina-dobutamina (7,25 ± 0,09 vs 7,14 ± 0,07, P < 0,05).

Dopamina, noradrenalina, adrenalina, ou norepinefrina-dobutamina melhoraram a pressão arterial. Epinefrina e dopamina apresentaram efeito deletério sobre o metabolismo do oxigênio, enquanto a norepinefrina acrescida de uma dose baixa de dobutamina melhorou a perfusão e utilização de oxigênio na mucosa gástrica e nos tecidos (ZHOU, 2002).

Em estudo multicêntrico, randomizado, foram incluídos pacientes com choque para receber dopamina ou norepinefrina como terapia vasopressora de primeira linha para restaurar e manter a pressão arterial. Quando a pressão arterial não pode ser mantida com uma dose de 20 µg por quilograma de peso corporal por minuto para os pacientes do braço da dopamina ou uma dose de 0,19 µg por quilograma por minuto para a norepinefrina, noradrenalina, adrenalina, ou vasopressina foram adicionadas (fase open-label). O desfecho primário foi a taxa de mortalidade em 28 dias após a aleatorização; desfechos secundários incluíram o número de dias sem necessidade de suporte de órgãos (sistêmico) e a ocorrência de eventos adversos.

O estudo incluiu 1679 doentes, dos quais 858 no braço da dopamina e 821 no da norepinefrina. As características basais dos grupos foram semelhantes. Não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de mortalidade aos 28 dias (52,5% no grupo de dopamina e de 48,5% no grupo de norepinefrina; odds ratio com dopamina, 1,17; 95% intervalo de confiança, 0,97-1,42; P = 0,10). No entanto, ocorreu maior número de eventos arrítmicos entre os pacientes tratados com dopamina do que entre aqueles tratados com noradrenalina (207 eventos [24,1%] versus 102 eventos [12,4%], P < 0,001).

Uma análise de subgrupo mostrou que a dopamina, em comparação com norepinefrina, foi associada com um aumento da taxa de morte de 28 dias entre os 280 pacientes com choque cardiogênico, mas não entre os 1044 pacientes com choque séptico ou os 263 com choque hipovolêmico (P = 0,03 para choque cardiogênico, P = 0,19 para choque séptico, e P = 0,84 para choque hipovolêmico, em análises de Kaplan-Meier).

Os autores concluíram que, embora não tenha havido diferença significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes com choque que foram tratados com dopamina como agente vasopressor de primeira linha e aqueles que foram tratados com norepinefrina, a utilização de dopamina foi associada com um maior número de eventos adversos. (DE BACKER,2010)

Com o objetivo de determinar se havia diferença entre epinefrina e norepinefrina na tentativa de estabilizar a pressão arterial média (PAM) em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) com o diagnóstico de choque, os autores conduziram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado.

População do estudo: pacientes que necessitaram de vasopressor para qualquer etiologia foram aleatorizados. Pacientes com choque séptico e insuficiência circulatória aguda foram analisados separadamente. Intervenções: Infusões "cegas" de epinefrina ou norepinefrina para alcançar uma pressão arterial ≥ 70 mmHg durante a internação na UTI.

O desfecho primário foi alcançar e manter a PAM por mais de 24 h sem vasopressores. Os desfechos secundários foram a taxa de mortalidade em 28 e 90 dias. Duzentos e oitenta pacientes foram randomizados para receber epinefrina ou norepinefrina. O tempo médio para atingir a meta PAM foi de 35.1 h (intervalo interquartil (IQR) 13,8-70,4 h) com epinefrina e 40,0 h (IQR 14,5-120 h) com norepinefrina (risco relativo (RR) 0,88; Intervalo de confiança de 95% (IC) 0,69-1,12; P = 0,26). Não houve diferença no tempo para atingir as metas da PAM nos subgrupos de pacientes com sepse grave (n = 158; RR de 0,81; IC de 95% 0,59-1,12; P = 0,18) ou aqueles com falência circulatória aguda (n = 192; RR 0,89; IC de 95% 0,62-1,27; P = 0,49) entre epinefrina e norepinefrina. A epinefrina foi associada com o desenvolvimento de significativos efeitos metabólicos transitórios, mas que os justificaram a retirada de 18/139 (12,9%) pacientes do estudo para procedimentos clínicos complementares. Não houve diferença na mortalidade de 28 e 90 dias.

Apesar do desenvolvimento de eventos adversos potencialmente relacionados com epinefrina, não houve diferença no atingimento da meta de PAM entre epinefrina e norepinefrina em uma população heterogênea de pacientes de UTI (MYBURGH, 2008).

REFERÊNCIAS

De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010; 362(9):779-89.

Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008; 34(12):2226-34.

Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. Shock. 2010; 33(4):375-80.

Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008; 358(9):877-87.

Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. Acta Pharmacol Sin. 2002; 23(7):654-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Hemitartarato de norepinefrina, quimicamente o (R)-2-amino-1 (3,4-dihidroxifenil) etanol hidrogen (2R, 3R)- hemitartarato monohidratado (C_8 H_{11} NO_3 . C_4 H_6 O_6. H_2O). A norepinefrina é uma droga simpaticomimética. Os agentes simpaticomiméticos mimetizam as ações produzidas pela estimulação dos nervos simpáticos pós-ganglionares ou adrenérgicos, incluindo a estimulação do coração e sistema nervoso central, vasoconstrição dos vasos sanguíneos que irrigam a pele a as membranas mucosas, dilatação dos brônquios e dos vasos sanguíneos que irrigam os músculos esqueléticos, e modulação do metabolismo. No corpo, conhecem-se 3 (três) catecolaminas simpáticas: a norepinefrina, que é o neurotransmissor endógeno ao nível dos nervos simpáticos pós-ganglionares e no interior do sistema nervoso central; epinefrina, com funções metabólicas, predominantemente; e dopamina, que é, predominantemente, um neurotransmissor central.

Os agentes simpaticomiméticos diferem em suas ações em concordância com os receptores nos quais atuam.

A subdivisão básica é entre alfa e beta-receptores adrenérgicos, que podem ser, além disso, categorizados em:

$Alfa_1$-receptores, localizados, predominantemente, nas pós-sinapses dos músculos lisos e glândulas, e que são envolvidos nas ações vasoconstritoras dos simpaticomiméticos.

$Alfa_2$-receptores, acredita-se existirem nas terminações nervosas pré-sinápticas, e pensa-se que estejam envolvidos, através de um mecanismo de feed-back, na inibição da liberação neurotransmissora e que possam ser responsáveis pela inibição da atividade intestinal vista com os agonistas alfa-adrenérgicos.

$Beta_1$-receptores, que estão envolvidos nos efeitos dos simpatomiméticos sobre o coração.

$Beta_2$-receptores, que, entre outros efeitos, mediam a broncodilatação e o relaxamento uterino.

A norepinefrina, uma catecolamina, é um agente simpaticomimético de ação rápida com pronunciados efeitos sobre os receptores *alfa-adrenérgicos* e menos pronunciados sobre os *receptores beta-adrenérgicos.*
A norepinefrina é um neurotransmissor, armazenado em grânulos nos axônios nervosos, que é liberado nas terminações das fibras nervosas adrenérgicas pós-ganglionares, quando da estimulação destas.
Um pouco dela está também presente na medula suprarrenal, da qual é liberada junto com a epinefrina. O mais importante efeito da norepinefrina é elevar as pressões sanguíneas sistólica e diastólica (que se faz acompanhar por uma diminuição reflexa do ritmo cardíaco). Isto é um resultado de seus efeitos alfa-estimulantes, que causam vasoconstrição, com redução do fluxo sanguíneo nos rins, fígado, pele e, frequentemente, musculatura esquelética. O útero grávido também se contrai; altas doses liberam glicose do fígado e tem outros efeitos hormonais similares aos da epinefrina. Existe pequena estimulação do sistema nervoso central. Os efeitos beta-estimulantes da norepinefrina tem uma ação inotrópica positiva sobre o coração, mas se traduzem em pequeno efeito broncodilatador. A norepinefrina é usada na recuperação emergencial da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O hemitartarato de norepinefrina é contraindicado para pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua formulação.
O hemitartarato de norepinefrina não deve ser administrado a pacientes que se encontram hipotensos por déficit no volume sanguíneo, exceto como medida emergencial para manter a perfusão arterial coronariana e cerebral até que a terapia de reposição do volume sanguíneo possa ser completada. A administração contínua de hemitartarato de norepinefrina para manutenção da pressão sanguínea na ausência de volume sanguíneo adequado pode acarretar severa vasoconstrição periférica e visceral, diminuição da perfusão renal e de débito urinário, fluxo sanguíneo sistêmico insuficiente apesar de pressão sanguínea "normal", hipóxia tissular e acidose láctica.
O hemitartarato de norepinefrina também não deve ser administrado a pacientes com trombose vascular mesentérica ou periférica (em razão do risco de aumento da isquemia e extensão da área de infarto) a menos que, na opinião do médico assistente, sua administração seja necessária como procedimento salva-vidas.
Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e por esse motivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Portanto, o uso de hemitartarato de norepinefrina durante anestesia com esses anestésicos é geralmente considerado contraindicado em razão do risco de surgimento de taquicardia ventricular ou fibrilação.
Os mesmos tipos de arritmias cardíacas podem resultar do uso de hemitartarato de norepinefrina em pacientes com hipóxia profunda ou hipercarbia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O hemitartarato de norepinefrina contém em sua formulação bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar, em pessoas suscetíveis, reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos com risco à vida ou episódios asmáticos menos graves. A prevalência total da sensibilidade ao sulfito, na população geral, é desconhecida. Esta sensibilidade é vista mais frequentemente em asmáticos do que na população não asmática.
Em razão da potência do hemitartarato de norepinefrina e das respostas variadas às substâncias pressoras, sempre existe a possibilidade de que possa ocorrer elevação da pressão sanguínea a um nível perigosamente alto com doses excessivas deste agente pressor. É, portanto, recomendável, registrar a pressão sanguínea a cada 2 (dois) minutos a partir do início da administração até que a pressão sanguínea almejada seja obtida e, em seguida, a cada 5 (cinco) minutos se a administração for continuada.
A velocidade do fluxo deve ser vigiada ininterruptamente e o paciente nunca deve ser deixado desassistido enquanto receber hemitartarato de norepinefrina.
Cefaleia pode ser um sintoma de hipertensão devido à superdosagem.
Sempre que possível, as infusões de hemitartarato de norepinefrina devem ser feitas numa veia de grande porte, particularmente numa veia antecubital porque, quando administrado nesta veia, o risco de necrose da pele suprajacente, por vasoconstrição prolongada, é, aparentemente, muito pequeno. Alguns autores têm indicado que a veia femural é também uma via de administração aceitável. Uma técnica de cateter preso deve ser evitada, quando possível, uma vez que a obstrução do fluxo sanguíneo ao redor do tubo pode causar êxtase e aumento da concentração local da droga. Doenças vasculares oclusivas (por exemplo, arteriosclerose, endarterite diabética, doença de Buerger) ocorrem com maior frequência nas extremidades inferiores que nas superiores; portanto, deve-se evitar as veias da perna em pacientes idosos

ou naqueles que sofrem de tais distúrbios. Foi reportada gangrena numa extremidade inferior quando se administraram infusões de hemitartarato de norepinefrina em uma veia do tornozelo.
O local da infusão deve ser observado constantemente quanto ao fluxo livre. Deve-se ter cuidado para evitar o extravasamento de hemitartarato de norepinefrina nos tecidos, uma vez que pode surgir necrose local devido a ação vasoconstritora do medicamento. Palidez no curso da veia onde é infundido o medicamento, às vezes sem extravasamento óbvio, tem sido atribuído à constrição da vasa vasorum, com permeabilidade da parede da veia aumentada, permitindo algum vazamento. Isto também pode progredir, em raras ocasiões, para escara superficial, particularmente durante infusão em veias da perna em pacientes idosos ou naqueles sofrendo de doença vascular obliterante. Assim, se ocorrer embranquecimento (palidez), deve-se considerar a conveniência de mudar o local da infusão a intervalos, para possibilitar que os efeitos da vasoconstrição local regridam.

IMPORTANTE *- Antídoto para isquemia por extravasamento:*
Para evitar escarificação e necrose em áreas nas quais tenha ocorrido extravasamento, o local deve ser infiltrado, tão logo seja possível, com 10 a 15 mL de solução salina contendo de 5 a 10 mg de fentolamina, um agente bloqueador adrenérgico. Uma seringa com uma agulha hipodérmica deve ser usada, com a solução sendo infiltrada com abundância por toda a área, que é facilmente identificada pela sua baixa temperatura, dureza e aparência pálida. O bloqueio simpático com fentolamina causa imediata e evidente alteração hiperêmica local, se a área é infiltrada dentro de 12 horas. Portanto, a fentolamina deverá ser administrada tão logo seja possível, após verificação do extravasamento.

Uso na gravidez e lactação
Não existem, em animais, estudos disponíveis sobre a reprodução, conduzidos com hemitartarato de norepinefrina. É também desconhecido se o hemitartarato de norepinefrina pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Logo, hemitartarato de norepinefrina somente deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessário.
Amamentação: É desconhecido se esta droga (hemitartarato de norepinefrina) é excretada no leite humano, uma vez que muitas drogas são excretadas por esta via, deve-se ter cuidado quando da administração de hemitartarato de norepinefrina a lactantes.

Uso pediátrico
A segurança e a efetividade de hemitartarato de norepinefrina em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em idosos
O hemitartarato de norepinefrina deve ser administrado com cautela em pacientes com idade superior a 65 anos, por serem mais sensíveis aos efeitos do medicamento, assim como naqueles com circulação coronariana ou cerebral debilitadas, a diminuição do débito cardíaco poderá ser prejudicial.
Risco na gravidez: Grau C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O hemitartarato de norepinefrina deve ser usado com extrema cautela em pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), ou antidepressivos dos tipos triptilina ou imipramina, porque pode causar grave e prolongada hipertensão.
Os anestésicos ciclopropano e halotano aumentam a irritabilidade autonômica cardíaca e por esse motivo parecem sensibilizar o miocárdio à ação da epinefrina ou norepinefrina administrada intravenosamente. Consequentemente o uso do hemitartarato de norepinefrina durante a anestesia por ciclopropano e halotano é geralmente contraindicado devido ao risco de produzir taquicardia ou fibrilação ventricular. O mesmo tipo de arritmia pode resultar do uso de hemitartarato de norepinefrina em pacientes com hipóxia ou hipercarbia profunda.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC) e proteger da luz.
O prazo de validade do produto é de 24 meses a contar da data de sua fabricação impressa na embalagem, desde que sejam observados os cuidados de armazenamento.

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.
Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelado. Portanto, caso a cor da mesma seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não utilizar.
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 injeção de hemitartarato de norepinefrina é um medicamento concentrado, potente que deve ser diluído em soluções contendo glicose antes da infusão. A infusão de hemitartarato de norepinefrina deve ser realizada em veias de largo calibre.
O hemitartarato de norepinefrina deve ser utilizado apenas em infusão intravenosa. Deve-se diluir antes do uso e descartar as porções não utilizadas.
Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos:
A depleção do volume sanguíneo deve ser corrigida completamente, sempre que possível, antes que qualquer vasopressor seja administrado. Como medida emergencial, a pressão intra-aórtica deve ser mantida, para evitar isquemia arterial cerebral ou coronariana. O hemitartarato de norepinefrina pode ser administrado antes ou conjuntamente com a reposição do volume sanguíneo.
Diluente: O hemitartarato de norepinefrina deve ser diluído em solução para injeção de glicose 5% ou solução para injeção de glicose 5% + cloreto de sódio. O conteúdo de glicose nessas soluções é a proteção contra significantes perdas de potência devido à oxidação. **Não é recomendada a administração apenas em solução salina.** Sangue ou plasma, se indicados para aumentar o volume sanguíneo, devem ser administrados separadamente (por exemplo, pelo uso de conexões em Y e recipientes distintos se administrados simultaneamente).
Dose média: Adicionar uma ampola de 4 mL de hemitartarato de norepinefrina a 1000 mL de uma solução contendo 5% de glicose.
Cada mL desta diluição conterá: 8 µg de hemitartarato de norepinefrina (equivalente a 4 µg de norepinefrina base.)
A solução diluída em glicose 5% 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 (Martindale / The Extra Pharmacopoeia - 29th edition - pág. 1470 e Handbook on injectable drugs 11ª edition).
Obs.: É primordial o controle do débito de perfusão, pois a sensibilidade ao produto varia consideravelmente de pessoa a pessoa. Administrar esta solução por infusão intravenosa. Inserir um cateter plástico para uso intravenoso com uma agulha de calibre apropriado, firmemente fixado com fita adesiva, evitando, sempre que possível, a técnica de cateter preso, já que esta provoca êntase e concentração maior do medicamento. Um gotejador IV ou outro dispositivo adequado de medir é essencial para permitir uma acurada avaliação da velocidade do fluxo, em gotas por minuto. Após a observação da resposta a uma dose inicial de 2 a 3 mL (de 2 a 6 mg de norepinefrina base), por minuto, ajustar a velocidade do fluxo até estabelecer e manter uma pressão sanguínea baixa (normalmente de 80 a 100 mmHg de pressão sistólica), suficiente para manter a circulação nos órgãos vitais. Em pacientes previamente hipertensos, recomenda-se que a pressão sanguínea não deva ser elevada a mais que 40 mmHg abaixo da pressão sistólica pré-existente. As doses médias de manutenção variam de 0,5 mL a 1 mL por minuto (de 2 µg a 4 µg de norepinefrina base).
Dose alta: Ocorre grande variação individual na dose necessária para se atingir e manter uma adequada pressão sanguínea. Em todos os casos, as doses do hemitartarato de norepinefrina devem ser determinadas de acordo com a resposta do paciente. Ocasionalmente, doses diárias muito maiores ou mesmo doses enormes (como 68 mg de norepinefrina base ou 17 ampolas) podem ser necessárias se o paciente permanecer hipotensivo, mas deve-se sempre suspeitar da depleção de volume de sangue oculto e corrigida quando presente. Monitoramento da pressão do sistema venoso central normalmente auxilia na detecção e tratamento dessa situação.
Duração da terapia: A infusão deve ser continuada até que a pressão sanguínea e a perfusão tissular estejam nos parâmetros normais e possam ser mantidas sem terapia. As infusões de hemitartarato de norepinefrina devem ser reduzidas gradualmente, evitando-se uma retirada abrupta. Em alguns dos casos reportados de colapso vascular devido a infarto agudo do miocárdio, foi requerido tratamento por até seis dias.
Administração de fluído: O grau de diluição depende das necessidades clínicas de volume de fluído. Se grandes volumes de fluído (glicose) forem necessários a uma taxa de fluxo que envolva uma dose excessiva do agente pressor por unidade de tempo, uma solução mais diluída que 4 µg/mL pode ser

utilizada. Por outro lado, se grandes volumes de fluído são clinicamente indesejados, uma concentração superior a 4 µg/mL pode ser necessária.

Tratamento adjuvante da parada cardíaca:

Infusões de hemitartarato de norepinefrina são usualmente administradas intravenosamente durante a ressuscitação cardíaca, para restaurar e manter uma pressão sanguínea adequada, depois que a pulsação cardíaca e a ventilação tenham sido restabelecidas. Admite-se também que o poder da ação estimuladora beta-adrenérgica de hemitartarato de norepinefrina aumenta a força e a efetividade das contrações sistólicas, desde que elas ocorram.

Dose média: Para a manutenção da pressão sanguínea sistêmica durante o manejo da parada cardíaca, hemitartarato de norepinefrina é usado da mesma forma como descrito anteriormente, no item Restabelecimento da pressão sanguínea em estados hipotensivos agudos.

Obs.: Sempre as soluções para uso parenteral devem ser examinadas visualmente antes do uso, com vistas à presença de partículas estranhas e mudança de cor. O hemitartarato de norepinefrina é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelado. Portanto, caso a cor da mesma seja diferente da especificada, ou contiver precipitado, não utilizar.

Evitar contato com sais de ferro, álcalis ou agentes oxidantes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações podem ocorrer:

No corpo como um todo: lesões isquêmicas devidas à potente ação vasoconstritora e hipóxia tissular.

Sistema cardiovascular: bradicardia, provavelmente como um resultado reflexo de uma subida da pressão sanguínea, arritmias.

Sistema nervoso: ansiedade, cefaleia transitória.

Sistema respiratório: dificuldade respiratória.

Pele e anexos: necrose por extravasamento no local da injeção.

A administração prolongada de qualquer vasopressor potente pode resultar em depleção do volume plasmático, a qual deve ser continuamente corrigida por terapia apropriada de reposição de líquido e eletrólitos. Se o volume plasmático não é corrigido, a hipotensão pode recidivar quando hemitartarato de norepinefrina for descontinuado, ou a pressão sanguínea pode ser mantida ao risco de severa vasoconstrição periférica e visceral (por exemplo, perfusão renal diminuída) com diminuição no fluxo e na perfusão sanguínea tissulares com subsequente hipóxia tissular e acidose láctica e provável lesão isquêmica.

Raramente tem sido reportada gangrena nas extremidades; doses muito altas ou doses convencionais em pessoas hipersensíveis (por exemplo, pacientes hipertireoideos) causam severa hipertensão com cefaleia violenta, fotofobia, dor retroesternal pungente, palidez, sudorese intensa e vômitos.

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 Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdosagem com hemitartarato de norepinefrina pode resultar em cefaleia, severa hipertensão, bradicardia reflexa, aumento marcado da resistência periférica e diminuição do débito cardíaco. Em caso de superdosagem acidental, evidenciada por excessiva elevação da pressão sanguínea, o uso de hemitartarato de norepinefrina deve ser descontinuado até que as condições do paciente se estabilizem.

O tratamento clínico da superdosagem, inclui medidas de suporte adequadas, recomendando-se o uso de atropina no caso de bradicardia reflexa, fentolamina para o caso de extravasamento e propranolol na ocorrência de arritmias.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0060
Farmacêutico Responsável: Dr. Augusto César Garoufo de Andrade
CRF – MG nº 13603

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

Indústria Brasileira

SAC 0800 704 5144

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/02/2018	NA – objeto de pleito desta transação eletrônica	GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 18/12/2017.	VP / VPS	- 2 MG/ML SOL INJ IV CX 10 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP) - 2 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 4 ML (EMB HOSP)

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PARINEX

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.654380/2021-81	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	12/07/2021
Nome Comercial	PARINEX	**Registro**	113430200	**Vencimento do registro**	05/2028
Princípio Ativo	heparina sódica 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/0,25 ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 0,25 ML ATIVA	1134302000018	Solução Injetável	12/07/2021	18 meses
Princípio Ativo	heparina sódica suína				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Ampola de vidro transparente • Secundária - Caixa (DE CARTOLINA COM COLEMEIA)				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Produto terminado • **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda **CNPJ:** - 19.570.720/0007-06 **Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** kin master produtos químicos ltda **CNPJ:** - 91.806.729/0002-96 **Endereço:** PASSO FUNDO - RS - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária • **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Granel • **Fabricante:** hipolabor farmacêutica ltda **CNPJ:** - 19.570.720/0007-06 **Endereço:** MONTES CLAROS - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Envase
Via de Administração	SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

2	5000 UI/ML SOL INJ CX 50 FA VD TRANS X 5 ML ATIVA	1134302000026	Solução Injetável	12/07/2021	18 meses

PARINEX®

heparina sódica suína

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

5.000 U.I./mL e 5.000 U.I./0,25mL

Parinex®
heparina sódica suína

FORMA FARMACÊUTICA
Solução injetável 5000UI/mL - **USO INTRAVENOSO**
Solução injetável 5000UI/0,25mL – **USO SUBCUTÂNEO**

APRESENTAÇÕES

- 5000UI/mL - Caixa contendo 50 frascos-ampola de 5 mL.

- 5000UI/0,25mL - Caixa contendo 50 ampolas de 0,25 mL.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 0,25mL contém:
Heparina sódica suína 5.000UI
Veículo q.s.p 0,25mL
(água para injetáveis)

Cada frasco-ampola de 5mL contém:
Heparina sódica suína 5.000UI
Veículos q.s.p..... .....1,0mL
(álcool benzílico, cloreto de sódio e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Parinex® (heparina sódica suína) é um medicamento anticoagulante utilizado por via intravenosa (aplicado diretamente na corrente sanguínea) ou por via subcutânea (injeção no tecido subcutâneo que fica abaixo da pele), sendo indicado para prevenir e tratar a formação de trombos (coágulos de sangue). Estes trombos podem se formar em decorrência de cirurgias diversas ou durante a hemodiálise. Os trombos podem se desprender do seu local de formação e serem levados através da circulação sanguínea a qualquer local do corpo, causando o que chamamos de embolia, ou seja, uma obstrução do fluxo de sangue no local onde o coágulo foi levado.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Parinex® (heparina sódica suína) é um medicamento cujo princípio ativo é obtido de tecidos de suínos. Parinex® (heparina sódica suína) possui ação anticoagulante, ou seja, atua inibindo a formação de coágulos no sangue a partir da inativação dos fatores de coagulação presentes no sangue.

A administração intravenosa apresenta efeito imediato enquanto a administração subcutânea produz efeito mais prolongado, com inicio de ação entre 20-30 minutos e concentração sanguínea máxima após 2-4 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Parinex® (heparina sódica suína) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à heparina, trombocitopenia severa (redução do número de plaquetas no sangue), endocardite bacteriana subaguda (infecção que ocorre na válvula cardíaca ou no tecido do coração), suspeita de hemorragia intracraniana, hemorragia ativa incontrolável (exceto quando associada à coagulação intravascular disseminada), hemofilia, retinopatia (doenças degenerativas não inflamatórias da retina do olho), quando não houver condições para realização de teste de coagulação (teste que avalia o tempo que o sangue demora a coagular). Esta contraindicação refere-se à dose total de heparina, geralmente não há necessidade de monitorar parâmetros de coagulação em pacientes que recebem baixa dose de heparina.

O teste de coagulação tem a função de ajustar a dose e monitorar os efeitos da heparina em intervalos adequados e nas desordens que implicam em danos ao sistema vascular (composto pelos vasos sanguíneos: artérias, veias e

capilares), por exemplo, úlcera gastrointestinal, hipertensão diastólica (aumento da pressão sanguínea) maior que 105 mm Hg. Esta contraindicação refere-se à dose total de heparina, geralmente não há necessidade de monitorar parâmetros de coagulação em pacientes que recebem baixa dose de heparina

Também é contraindicado nas diáteses hemorrágicas (sangramento espontâneo sem causa aparente ou sangramento mais intenso devido a um traumatismo local), cirurgias de medula espinhal onde há um aumento do risco de hemorragias secundárias, aborto iminente, coagulopatias graves (doenças de coagulação), na insuficiência hepática (do fígado) e renal (dos rins) grave, em presença de tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo e, algumas púrpuras vasculares, ou seja, lesões roxas ou avermelhadas indicativas de sangramentos dos vasos sanguíneos que aparecem na pele.

Pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina e trombose.

Gestantes não devem utilizar a apresentação de heparina contendo álcool benzílico. É recomendável o uso de heparina isenta de conservantes.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe ao seu médico quaisquer problemas médicos e tipos de alergia que tenha ou tenha tido.

Devem ser tomadas precauções ao se administrar Parinex® (heparina sódica suína) em pacientes que apresentem algum sinal ou queixa de hepatopatia (doenças do fígado), que tenham hipersensibilidade a heparina ou após intervenções da próstata, fígado e vias biliares.

Os pacientes que desenvolvem trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue) com tendência a tromboses arteriais (formação de coágulos de sangue), pela administração da heparina, podem receber heparina convencional e de baixo peso molecular somente após testes de agregação plaquetária *in vitro*. Em caso de resultado positivo, Parinex® (heparina sódica suína) está contraindicado. Nestes casos, se a administração de heparina for absolutamente necessária, a mesma poderá ser reiniciada independentemente de sua administração inicial, após a obtenção de um teste negativo de agregação plaquetária *in vitro*, porém a quantidade de plaquetas deve ser monitorada.

Parinex® (heparina sódica suína) deve ser utilizado com muita cautela em pacientes com risco de valvulopatias (doenças que afetam as válvulas do coração), endocardite bacteriana subaguda (infecção que ocorre na válvula cardíaca ou no tecido do coração), púrpura vascular (lesões roxas ou avermelhadas indicativas de sangramentos dos vasos sanguíneos que aparecem na pele) e hemofilia (distúrbio hemorrágico congênito caracterizado por alterações no mecanismo de coagulação do sangue).

Pacientes sob tratamento com Parinex® (heparina sódica suína) podem apresentar hemorragia, uma queda inexplicável no hematócrito, ou seja, queda dos níveis de glóbulos vermelhos do sangue, queda da pressão sanguínea ou qualquer outro sintoma inexplicado pode estar relacionado a um evento hemorrágico. Qualquer alteração nos exames de sangue (hematócrito) ou uma queda inexplicada da pressão arterial deve ser comunicada ao médico.

Também podem ocorrer hemorragias em caso de lesões ulcerativas gastrointestinais e durante ou imediatamente após anestesia na coluna, grandes cirurgias especialmente, do cérebro, coluna e olhos.

Parinex® (heparina sódica suína) deve ser usado com extrema precaução nos casos em que há um aumento do risco de hemorragia. A tabela 1, descreve condições que podem acentuar o perigo de hemorragia.

Tabela 1. Condições que podem acentuar o risco de hemorragia.

Condição	**Descrição**
Cardiovascular	Endocardite bacteriana (infecção que ocorre na válvula cardíaca ou no tecido do coração), hipertensão grave (aumento da pressão sanguínea).
Cirúrgica	Durante e imediatamente após: punção lombar ou anestesia raquidiana ou cirurgia de grande porte, especialmente que envolve o cérebro, medula espinhal ou olho.
Hematológica	As condições associadas com o aumento da tendência hemorrágica, tais como a hemofilia (doença caracterizada por coagulação do sangue), trombocitopenia (redução do número de

	plaquetas no sangue).
Gastrointestinal	As lesões ulcerativas e tubo de drenagem contínua do estômago ou do intestino delgado.
Outras	Menstruação, pacientes com idade superior a 60 anos principalmente mulheres, pacientes com insuficiência hepática (doenças do fígado) e insuficiência renal (doenças renais).

A heparina também deve ser utilizada com cuidado nos pacientes com diabetes mellitus, acidose ou que utilizam concomitantemente fármacos poupadores de potássio, pois há risco de hiperpotassemia, ou seja, elevação dos níveis de potássio no sangue.

Trombocitopenia induzida por heparina

A Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) é uma síndrome que surge com ativação plaquetária na presença de heparina, induzindo à sua agregação, podendo provocar graves complicações trombóticas. A frequência de TIH nos pacientes que recebem heparina por mais de 5 dias é de 1 a 6%.

A TIH não é uma complicação muito frequente, mas deve sempre ser lembrada, com estabelecimento de rotina de contagens plaquetárias antes e a cada dois dias depois do tratamento anticoagulante com heparinas.

Resistência à heparina

Sugere-se ocorrência de resistência à heparina nos casos em que há necessidade de utilização de doses crescentes de heparina e não se observa alteração conhecidas em algumas células do sangue. Constatou-se um aumento de resistência à heparina em casos de febre, trombose (formação de coágulos), tromboflebite (quando os coágulos inflamam a parede venosa), infecções com tendência à trombose, infarto do miocárdio (ataque cardíaco), câncer e em pacientes no pós-operatório. É recomendado um monitoramento rigoroso dos testes de coagulação nestes casos.

Gravidez e lactação

Não foram conduzidos estudos em animais com Parinex® (heparina sódica suína) e os estudos clínicos conduzidos não incluíram mulheres gravidas ou lactantes. Na literatura, não há dados disponíveis em mulheres grávidas que informam sobre um risco associado ao medicamento de defeitos maiores no nascimento e aborto. Há dados que indicam que a exposição à heparina durante a gravidez não demonstrou evidência de um aumento no risco de desfechos adversos nas mães ou nos fetos em humanos. Não foi observado teratogenicidade (capacidade de um fármaco causar anormalidades fetais quando administrado à gestantes), mas morte embriofetal prematura em estudos de reprodução em animais com administração de heparina sódica em altas doses a ratas e coelhas grávidas durante a organogênese (parte do processo de desenvolvimento embrionário).

O uso de Parinex® (heparina sódica suína) durante a gravidez deve ser considerado apenas quando os benefícios do tratamento superarem os riscos potenciais às mulheres grávidas e seus fetos.

O uso de heparina livre de conservante é recomendado em caso de necessidade de uso durante a gravidez. Não há informação sobre a presença de heparina no leite humano, efeitos no lactente (criança que bebe o leite) ou os efeitos na produção de leite. Devido ao seu alto peso molecular, não é esperado que heparina seja encontrada no leite, assim como não haveria a absorção de heparina por via oral pela criança que está sendo amamentada. O álcool benzílico presente no soro materno tem potencial de ir para o leite materno e ser absorvido pelo lactente.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Pacientes idosos

Pode haver maior risco de sangramento em pacientes idosos.

Pacientes pediátricos

Não foram conduzidos estudos clínico utilizando Parinex® (heparina sódica suína) em pacientes pediátricos.

Pacientes diabéticos ou com insuficiência hepática e/ou renal

A insuficiência hepática e/ou renal grave, ou seja, doenças do fígado ou dos rins podem causar o acúmulo de heparina.

Pode ocorrer hipercalcemia (aumento dos níveis de cálcio no sangue) em pacientes diabéticos e/ou com insuficiência renal.

Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com heparina sódica deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação, que são testes que demonstram a capacidade de coagulação do paciente. Entretanto, a heparina sódica está contraindicada em pacientes com insuficiência hepática e renal grave, ou seja, doenças do fígado e dos rins.

Interações Medicamentosas

O uso concomitante do ácido acetilsalicílico e da heparina potencializa as propriedades anticoagulantes da heparina, aumentando o risco de sangramento. O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária. Se for imprescindível à administração de ácido acetilsalicílico associado a anticoagulantes deve ser monitorada o tempo parcial de tromboplastina. Como alternativa, em caso de febre e dor moderada o ácido acetilsalicílico pode ser substituído por paracetamol, que não afeta função plaquetária.

Fármacos como dextrano, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, cloroquina, tienopiridinas, celecoxibe, antagonistas da glicoproteína IIb /IIIa (incluindo abciximabe, eptifibatide e tirofiban) e outros que interferem nas reações de agregação plaquetária, devem ser usados com precaução nos pacientes que utilizam heparina, pois podem induzir o sangramento.

Antitrombina III: o efeito anticoagulante da heparina é aumentado na administração concomitante com antitrombina.

A diminuição do efeito da heparina pode ocorrer em casos de administração concomitante de anti-histamínicos (medicamentos para tratar alergia), digitálicos (medicamentos que tratam doenças cardíacas), tetraciclinas (classe de medicamentos antibióticos) e em relação aos abusos de administração de nitroglicerina como também de nicotina.

Pacientes que ingerem grande quantidade de álcool possuem maior risco de apresentar hemorragia grave relacionada à heparina.

Quando necessária a substituição da terapia com heparina para a terapia com varfarina oral, é desejável a sobreposição de ambos os tratamentos por cerca de 4 a 5 dias, você deve seguir todas as orientações do seu médico.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Parinex® (heparina sódica suína) solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição com solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%, a solução obtida deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e armazenada por no máximo 24 horas.

Características físicas e organolépticas

Parinex® (heparina sódica suína) apresenta-se em ampola de vidro transparente contendo 0,25 mL de solução ou em frasco ampola de vidro transparente contendo 5mL de solução.

Parinex® (heparina sódica suína) apresenta-se na forma de solução incolor a levemente amarelada com odor característico.

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional de saúde saberá como preparar e administrar este medicamento.

Posologia

A heparina sódica não é eficaz por administração oral e deve ser administrada por via parenteral, infusão intravenosa intermitente, infusão intravenosa ou subcutânea. A via de administração intramuscular deve ser evitada devido à frequente ocorrência de hematoma no local da injeção. Seu médico determinará a via de administração mais adequada ao seu caso.

A quantidade de heparina administrada ao paciente varia de acordo com a gravidade do caso, tempo de coagulação, peso e idade do paciente. Seu médico determinará a dose mais eficaz de Parinex® (heparina sódica suína).

A duração do tratamento varia dependendo da doença e da resposta individual ao tratamento. Seu médico saberá quando você deverá parar o tratamento com Parinex® (heparina sódica suína).

Uso em Idosos

É recomendável que a dose de heparina seja reduzida e monitorada em idosos. O médico determinará a dose mais eficaz de Parinex® (heparina sódica suína).

Modo de usar

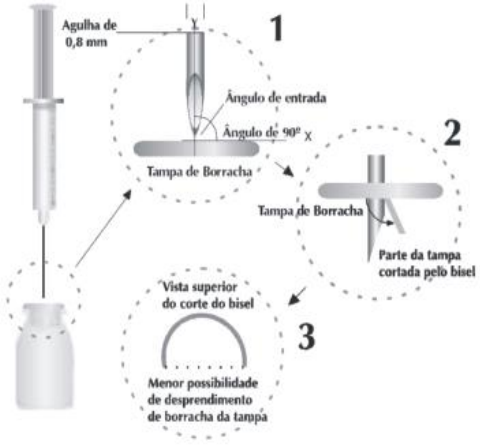
POSIÇÃO ADEQUADA PARA RETIRADA DA TAMPA PLÁSTICA DO FRASCO-AMPOLA



Deixar o frasco-ampola na posição de aproximadamente 90°. Com a ponta do dedo polegar, pressione a tampa plástica para cima, cuidadosamente, até o seu desprendimento.

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. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área marcada. (ISO 7864).



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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça-se de administrar uma dose, administre a dose assim que possível. Se estiver quase no período da próxima dose, não administre a dose esquecida, e não duplique a próxima dose, pois, duplicando a dose, pode ocorrer hemorragia. Volte a utilizar o medicamento de acordo com o tratamento indicado pelo médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A frequência das reações adversas foi ordenada de acordo com a convenção abaixo:

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 muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue), que ocorre em cerca de 30% dos pacientes e aumento do nível das transaminases (enzimas) hepáticas. Embora muitas vezes leve e sem significado clínico evidente a trombocitopenia pode ser acompanhada por complicações tromboembólicas graves, como necrose de pele (morte do tecido da pele), gangrena (necrose) das extremidades que podem levar à amputação, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco), embolia pulmonar (obstrução do fluxo de sangue nos pulmões), acidente vascular cerebral (derrame), e possivelmente a morte.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sangramentos (5% a 10%), trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue) induzida pela heparina (1% a 10%).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue) induzida pela heparina com trombose (menos de 1%) e reações de hipersensibilidade.

Após a injeção subcutânea de heparina sódica pode ocorrer irritação local, eritema (vermelhidão na pele), dor leve, hematoma ou ulceração. Têm sido relatadas reações de hipersensibilidade, como calafrios, febre e urticária (reação cutânea) associados ao uso de heparina. Outras manifestações são asma, rinite, lacrimejamento, dor de cabeça, náuseas e vômitos, e reações anafilactóides (reações alérgicas intensas), incluindo choque, que ocorre mais raramente. Podem ocorrer também pruridos (coceira) e ardor, especialmente na sola dos pés.

A hemorragia é a principal complicação resultante da terapia com heparina. O tempo de coagulação excessivamente prolongado ou pequenos sangramentos durante a terapia geralmente podem ser controlados com a suspensão do tratamento.

Durante o tratamento com anticoagulante a ocorrência de sangramentos gastrointestinais ou no trato urinário, pode indicar a presença de lesões ocultas.

Foram relatados após a administração em longo prazo de doses elevadas de heparina casos de osteoporose, necrose cutânea, de supressão da síntese de aldosterona, alopecia transitória, priapismo (ereção prolongada) e hiperlipemia (aumento dos níveis de lipídios no sangue) efeito rebote, com a interrupção da heparina sódica.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Hemorragia (sangramento) é primeiro sinal de superdosagem, e pode acontecer de diferentes formas, como por exemplo: sangramentos nasais, sangramento na gengiva, hematoma ou zonas púrpuras na pele, sangramento menstrual forte ou inesperado e sangue na urina ou fezes.

Em casos de sangramento grave, seu médico deve ser comunicado imediatamente, e as medidas a serem tomadas consistem em: redução da dose, interrupção do tratamento e, em casos graves, neutralização com outro medicamento, a protamina, que se liga firmemente à heparina e dessa forma, neutraliza seu efeito anticoagulante. Cada 1mL de protamina inativa 1.000UI de heparina sódica. Nesta situação, seu médico saberá como proceder do modo mais adequado ao seu caso.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0200

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Rev.00

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**
14/10/2021	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2021	2412140/21-1	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	12/07/2021	- Dizeres legais - Logomarca da empresa	VP	- 5000UI/mL Caixa contendo 50 frascos-ampola de 5 mL. - 5000UI/0,25mL Caixa contendo 50 ampolas de 0,25 mL.

maleato de dexclorfeniramina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Xarope

0,4 mg/mL

maleato de dexclorfeniramina
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
maleato de dexclorfeniramina

FORMA FARMACÊUTICA:
Xarope

APRESENTAÇÃO:
0,4 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 100mL + 50 copos dosadores
0,4 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 120mL + 50 copos dosadores
0,4 mg/mL - Cartucho contendo 1 frasco plástico âmbar de 120mL + copo dosador

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS – USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de xarope contém:
maleato de dexclorfeniramina.....0,4 mg
Veículo q.s.p .....1 mL
(sacarose, sorbitol 70%, sacarina sódica, álcool etílico, propilparabeno, metilparabeno, vermelho ponceau, essência de morango, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O maleato de dexclorfeniramina xarope é indicado para alergia, prurido, rinite alérgica, urticária, picada de inseto, conjuntivite alérgica, dermatite atópica e eczemas alérgicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.
Vinte e três pacientes com urticária crônica foram tratados com cinarizina, dexclorfeniramina e placebo em um estudo duplo-cego, cruzado. Em comparação ao tratamento com placebo tanto a cinarizina como a dexclorofeniramina causaram uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas clínicos ($p < 0,01$). Não ocorreram diferenças significativas entre cinarizina e dexclorfeniramina, que foram igualmente eficazes no tratamento de urticária crônica[1]
Um estudo duplo-cego foi realizado em 65 pacientes com rinite sazonal para comparar a eficácia e tolerância de terfenadina e dexclorfeniramina. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento durante 1 semana com 60 mg de terfenadina 2 vezes ao dia, ou 2mg de maleato de dexclorfeniramina 3 vezes ao dia. Antes e após o tratamento, os pacientes foram submetidos a testes cutâneos para reatividade ao pólen e aqueles que foram positivos também tiveram medidas rinomanométricas realizadas para resistência nasal. Diários foram usados pelos pacientes para registrar a gravidade da obstrução nasal, rinorreia, espirros, olhos lacrimejantes, irritados e vermelhos, irritação do nariz, garganta, olhos e tosse. Foram avaliadas a frequência e a gravidade dos efeitos colaterais.
Contagem de pólen foram tomadas diariamente durante o período de tratamento. Os resultados mostraram que tanto a terfenadina como a dexclorfeniramina produziram bom ou excelente alívio dos principais sintomas em 78% e 73% dos pacientes, respectivamente. Não houve correlação significativa entre a contagem de pólen e a redução da gravidade dos sintomas. Ambas as drogas produziram uma redução da resistência nasal total, mas isso não foi significativamente diferente do valor inicial, nem houve uma diferença significativa entre os tratamentos.[2]
O maleato de dexclorfeniramina 6mg foi comparado com terfenadina 60mg para a eficácia no controle dos sintomas da febre do feno Ragweed, bem como a tolerância e a ocorrência de reações adversas. O estudo foi realizado com grupos paralelos multicêntricos randomizados, duplo-cego, que envolveu 174 pacientes divididos igualmente, 87 recebendo dexclorfeniramina e 87 terfenadina, por um período de duas semanas durante a última quinzena de agosto e a primeira quinzena de setembro 1983. O estudo indicou que dexclorfeniramina nas doses testadas, foi significativamente mais eficaz no controle dos sintomas da febre do feno do que a terfenadina.[3]

Referências bibliográficas:
1. Kalimo K, Jansen CT. Treatment of chronic urticaria with an inhibitor of complement activation (cinnarizine). Ann Allergy. 1980; 44(1):34-7.
2. Pastorello EA, Ortolani C, Gerosa S, et al. Antihistaminic treatment of allergic rhinitis: a double-blind study with terfenadine versus dexchlorpheniramine. Pharmacother. 1987;5(2):69-75.
3. Gutkowski A, Del Carpio J, Gelinas B, et al. Comparative study of the efficacy, tolerance and sideeffects of dexchlorpheniramine maleate 6 mg b.i.d. with terfenadine 60 mg b.i.d. J Int Med Res. 1985:13(5):284-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O maleato de dexclorfeniramina xarope é um composto sintético que antagoniza eficazmente os efeitos característicos da histamina, sendo, assim, de valor clínico na prevenção e no alívio das manifestações alérgicas.
Sua ação parece depender da competição com a histamina pelos receptores celulares.

Experimentos *in vitro* e *in vivo* da potência anti-histamínica dos isômeros opticamente ativos da clorfeniramina demonstraram que a atividade predominante deve-se ao isômero dextrógero da dexclorfeniramina.
Após administração oral de 4mg de maleato de clorfeniramina, em voluntários sadios em jejum, houve rápida detecção nos níveis sanguíneos. O pico de concentração sanguínea foi de aproximadamente 7 mg/mL, alcançado após 3 horas da administração. A meia-vida do maleato de clorfeniramina variou de 20 a 24 horas. Após a administração de dose única de maleato de clorfeniramina marcado com trítio, a droga foi extensivamente metabolizada tanto quando administrada por via oral ou como por via intravenosa. A droga e seus metabólitos foram primariamente excretados na urina, com 19% da dose aparecendo em 24 horas e um total de 34% em 48 horas.
Em um estudo em voluntários sadios, a alta velocidade do fluxo de urina ácida resultou em uma alta velocidade de excreção do maleato de clorfeniramina. Durante uma faixa de concentração plasmática de 0,28 a 1,24 mcg/mL, a clorfeniramina encontrava-se 72% a 69% ligada às proteínas plasmáticas, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outros anti-histamínicos de estrutura química similar. O maleato de dexclorfeniramina xarope, como os demais anti-histamínicos, não deve ser usado em prematuros ou recém-nascidos e em pacientes que estão fazendo uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).
O maleato de dexclorfeniramina xarope é contraindicado na faixa etária abaixo de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Mantenha este medicamento fora do alcance das crianças e animais domésticos. Não permita que outra pessoa utilize este medicamento e não o utilize para tratar outras doenças. Não utilize este produto com maior frequência ou em doses maiores do que o recomendado na bula.

Se você teve qualquer alergia séria ou qualquer reação incomum a outro produto para alergia, tosse ou resfriado, ou se você desenvolveu algum tipo de reação enquanto estava tomando maleato de dexclorfeniramina, entre em contato com seu médico ou farmacêutico antes de continuar o tratamento com este produto.

Este medicamento pode afetar o comportamento de algumas pessoas, tornando-as sonolentas, com tontura e estado de alerta diminuído. Tenha certeza de como você reage a este medicamento antes de realizar atividades que possam ser perigosas se você não estiver alerta.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não se esqueça de dizer ao seu médico ou farmacêutico, antes de iniciar o tratamento com este produto, se você tem glaucoma ou algum outro problema ocular, problemas no intestino ou estômago, úlcera, próstata aumentada, entupimento das vias urinárias ou dificuldade em urinar, doença no coração, hipertensão arterial, problemas na tireoide ou problemas respiratórios, pois este medicamento deve ser usado com cautela nestas situações.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.
Atenção, diabéticos: contém açúcar.

Precauções
Os antialérgicos tem efeito aditivo com o álcool e outros depressores do Sistema Nervoso Central, como sedativos, hipnóticos e tranquilizantes.

Uso em idosos
Em pacientes com mais de 60 anos poderá causar maior sonolência, vertigem e hipotensão arterial.

Uso em crianças
Os antialérgicos podem causar excitação em crianças.

Gravidez - Categoria de risco B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

O maleato de dexclorfeniramina xarope poderá ser utilizado durante os primeiros dois trimestres de gestação somente se claramente necessário e sob estrito acompanhamento médico.

Este produto não deverá ser utilizado durante o terceiro trimestre de gestação porque recém-nascidos e prematuros poderão apresentar reações severas aos anti-histamínicos. Não foi comprovado se o maleato de dexclorfeniramina é excretado no leite materno e, portanto, deve haver precaução na administração a mulheres que estão amamentando.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Os IMAOs prolongam e intensificam os efeitos dos anti-histamínicos, podendo ocorrer hipotensão arterial grave. O uso de anti-histamínicos com álcool e medicamentos para depressão, podem potencializar os efeitos sedativos. A ação dos anticoagulantes orais pode ser diminuída por anti-histamínicos. Depressores do sistema nervoso central como sedativos, hipnóticos e tranquilizantes, podem potencializar os efeitos sedativos.

Interações em testes laboratoriais

O tratamento com maleato de dexclorfeniramina xarope deverá ser suspenso dois dias antes da execução de teste de pele para detectar alergia, pois este medicamento poderá afetar os resultados destes testes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O maleato de dexclorfeniramina xarope deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar de 100 e 120 mL.
Características organolépticas: líquido vermelho, 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

O maleato de dexclorfeniramina xarope é indicado para uso oral. A dose deverá ser individualizada de acordo com a necessidade e resposta individual do paciente.
Adultos e crianças maiores de 12 anos: 5mL 3 a 4 vezes por dia. Não ultrapassar a dose máxima de 12mg/dia (ou seja, 30mL/dia).
Crianças de 6 a 12 anos: 2,5 mL três vezes por dia. Um máximo de 6 mg diários (ou seja, 15 mL/dia).
Crianças de 2 a 6 anos: 1,25 mL três vezes por dia. Um máximo de 3 mg diários (ou seja, 7,5 mL/dia).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Poderá ocorrer sonolência leve ou moderada durante o uso deste medicamento. Os eventos adversos de maleato de dexclorfeniramina são apresentados em frequência decrescente a seguir:
Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência leve ou moderada durante o uso;
Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Cardiovasculares: hipotensão arterial; cefaleia; taquicardia;
Gerais devido o uso de antialérgico: urticária; prurido; erupções na pele; sensibilidade na pele quando exposta ao sol; hiperidrose calafrios; fraqueza; choque anafilático;
Gastrintestinais: azia; desconforto gástrico; obstipação; náuseas;
Geniturinários: disúria; poliúria alterações no ciclo menstrual;
Hematológicos: anemia hemolítica; anemia hipoplásica; trombocitopenia e agranulocitose;
Neurológicos: visão borrada e nervosismo;
Respiratórios: espessamento das secreções brônquicas; compressão do tórax; desconforto nasal; dificuldade respiratória.

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

10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdose, o tratamento de emergência deve ser iniciado imediatamente. A dose letal de dexclorfeniramina estimada no homem é de 2,5 a 5,0 mg por kg.
As manifestações podem variar desde depressão do Sistema Nervoso Central como: sedação, apneia, redução do estado de alerta mental, insuficiência cardíaca, insônia, alucinações, tremores ou convulsões, até morte.
Outros sinais e sintomas podem incluir tontura, zumbidos, ataxia, visão borrada e hipotensão arterial.
Excitação, assim como os sinais e sintomas semelhantes à ação da atropina (manifestações no estômago e intestino, boca seca, midríase, rubor e hipertermia), são mais observadas em crianças.
Tratamento: considerar as medidas padrão para remoção de qualquer droga que não foi absorvida pelo estômago, tais como: adsorção por carvão vegetal ativado administrado sob a forma de suspensão em água e lavagem gástrica. O agente preferido para a lavagem gástrica, em crianças, é a solução salina fisiológica. Em adultos, poderá ser usada água filtrada; entretanto, antes de se proceder à instilação seguinte, deverá ser retirado o maior volume possível do liquido já administrado. Os agentes catárticos salinos atraem água para o intestino por osmose e, portanto, podem ser valiosos por sua ação diluente rápida do conteúdo intestinal. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deverá permanecer sob observação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0111

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

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/06/2020.

Rev.07

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**
22/10/2004	335369/04-9	Petição Manual - 138 – Alteração do texto de bula	NA	NA	NA	NA	Adequação para medicamentos que não necessitam de prescrição médica para a sua venda.	VPS	- 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 120 ML - 0,4 mg/mL – CT FR VD AMB x 120 ML
16/07/2013	0574173/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão disponibilizada no site do fabricante Mantercop acessada em 05/07/2013, visto que não há no Bulário Eletrônico a publicação da mesma.	VPS	- 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 120 ML - 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 100 ML - 0,4 mg/mL – CT FR PLAS AMB x 120 ML
20/04/2017	0672343/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão disponibilizada no Bulário Eletrônico	VPS	- 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 120 ML - 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 100 ML - 0,4 mg/mL – CT FR PLAS AMB x 120 ML

11/08/2020	2666674/20-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão disponibilizada no Bulário Eletrônico; - Composição; - Apresentação.	VPS	- 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 120 ML - 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 100 ML - 0,4 mg/mL – CT FR PLAS AMB x 120 ML
02/12/2020	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	- 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 120 ML - 0,4 mg/mL – CX 50 FR VD AMB x 100 ML - 0,4 mg/mL – CT FR PLAS AMB x 120 ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.052983/2003-61	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	01/04/2004
Nome Comercial	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA	**Registro**	113430111	**Vencimento do registro**	04/2029
Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA			**Medicamento de referência**	POLARAMINE
Classe Terapêutica	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS			**ATC**	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,4 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP ATIVA	1134301110014	XAROPE	01/04/2004	24 meses
Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - COPO DOSADOR 1 Unidade(s)				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR VD AMB X 120 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1134301110022	XAROPE	01/04/2004	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL 1

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	0,4 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML + COP ATIVA	1134301110030	XAROPE	01/04/2004	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - COPO DOSADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	-
Via de Administração	ORAL 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 ML + COP ATIVA	1134301110049	XAROPE	01/04/2004	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR • Secundária - Caixa (caixa de papelão com colmeia) • Acessório - COPO DOSADOR 50 Unidade(s)
Local de Fabricação	-
Via de Administração	ORAL 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

5	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR VD AMB X 100 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1134301110057	XAROPE	01/04/2004	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML + COP ATIVA	1134301110065	XAROPE	01/04/2004	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - COPO DOSADOR 50 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NISTATINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.009016/0192	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	08/05/2001
Nome Comercial	NISTATINA	**Registro**	125680026	**Vencimento do registro**	05/2026
Princípio Ativo	NISTATINA			**Medicamento de referência**	MICOSTATIN
Classe Terapêutica	ANTIMICOTICO			**ATC**	ANTIMICOTICO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100.000 UI/ML SUS OR CT FR VD AMB C/CGT X 50 ML **CANCELADA OU CADUCA**	1256800260019	SUSPENSAO ORAL	08/05/2001	18 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100.000 UI/ML SUS OR CX 200 FR VD AMB C/CGT X 30 ML (EMB HOSP) **CANCELADA OU CADUCA**	1256800260027	SUSPENSAO ORAL	08/05/2001	18 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	100.000 UI/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB C/CGT X 50 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800260035	SUSPENSAO ORAL	08/05/2001	18 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100.000 UI/ML SUS OR CT FR PLAS OPC C/CGT X 50 ML ATIVA	1256800260043	SUSPENSAO ORAL	08/05/2001	18 meses

Princípio Ativo	NISTATINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	-
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100.000 UI/ML SUS OR CX 200 FR PLAS OPC C/CGT X 30 ML ATIVA	1256800260051	SUSPENSAO ORAL	08/05/2001	18 meses
Princípio Ativo	NISTATINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	-				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar Institucional				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100.000 UI/ML SUS OR CX 50 FR PLAS OPC C/ CGT X 50 ML ATIVA	1256800260061	SUSPENSAO ORAL	08/05/2001	18 meses

Princípio Ativo	NISTATINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CAIXA DE PAPELAO SEM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PRATI DONADUZZI & CIA LTDA **CNPJ:** - 73.856.593/0001-66 **Endereço:** TOLEDO - PR - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nistatina

Prati-Donaduzzi

Suspensão

100.000 UI/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
nistatina
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Suspensão de 100.000 UI/mL em embalagem com 1 ou 50 frascos de 50 mL acompanhados de conta-gotas ou embalagem com 200 frascos de 30 mL acompanhados de conta-gotas.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão contém:
nistatina.....100.000 UI
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: glicerol, carmelose sódica, sacarose, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, fosfato de sódio dibásico, butil-hidroxitolueno, aroma de cereja líquido, aroma de hortelã pimenta líquido, cinamaldeído, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Este medicamento destina-se ao tratamento da candidíase do trato digestivo. Nistatina suspensão é indicado para o tratamento de candidíase da cavidade bucal e do trato digestivo superior - Esofagite por *Candida* - encontrada em pacientes com moléstias que necessitaram uso prolongado de antibióticos, radioterapia ou drogas imunodepressoras que provocaram queda de resistência orgânica e na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A nistatina é altamente ativa contra fungos do tipo levedura, incluindo o gênero *Candida*, e sua eficácia foi fortemente estabelecida em infecções por *Candida*, tais como estomatite, vulvovaginite e dermatite intertriginosa. É improvável que a nistatina cause efeitos adversos devido à toxicidade ou hipersensibilidade.
Graham tratou 29 crianças sofrendo de candidíase oral, com suspensão de nistatina quatro vezes ao dia e tratou outras 26 crianças com solução de violeta genciana, duas vezes ao dia. 22 das crianças tratadas com nistatina foram curadas da infecção dentro de uma semana, e em 28 das 29 crianças, o caso foi resolvido no final de duas semanas. Das 26 crianças tratadas com violeta genciana, 8 foram curadas da infecção dentro de uma semana e em um total de 16 crianças, o caso foi resolvido em duas semanas. Em uma outra investigação, 28 crianças recém-nascidas sofrendo de monilíase oral foram tratadas com suspensão de nistatina, administrada por via oral após cada refeição. 24 responderam dentro de 1 a 4 dias e as quatro crianças remanescentes responderam dentro de 5 a 9 dias.
Dois relatos a respeito do tratamento de monilíase oral em hospitais pediátricos foram publicados por Harris. Das 714 crianças recém-nascidas tratadas com uma instilação rotineira de 100.000 unidades de nistatina por via oral, nenhuma criança desenvolveu candidíase oral no hospital e apenas 3 desenvolveram candidíase oral dentro de uma semana após alta; das 728 crianças não tratadas, 18 desenvolveram monilíase oral no hospital e mais treze em sua primeira semana em casa. Após extensão do estudo para um total de 4.243 crianças, Harris concluiu que uma instilação de nistatina no terceiro dia de vida reduz a incidência de monilíase oral em crianças de 4,0 para 0,4%, enquanto que duas instilações, uma no segundo e outra no quinto dia de vida, irão prevenir a incidência de monilíase oral em 100% dos bebês internados em hospital.
Simon e Klose-Gerlich reportaram que a administração de 100.000 unidades de nistatina, três vezes ao dia no primeiro e no terceiro dia de vida, reduz a incidência de monilíase oral de 20% para 3% em bebês prematuros com terapia antibiótica (cuja incidência era 60%). O uso rotineiro de nistatina suspensão para profilaxia, assim como para tratamento, é recomendável, devido a segurança e eficácia de nistatina e devido ao fato de que cepas resistentes a nistatina não foram isoladas de pacientes.
Candidíase esofágica, que pode se estender a partir da boca ou ocorrer sem evidência de monilíase oral, é frequentemente uma complicação da terapia antibiótica ou corticosteroidal.
Esofagite causada por *Candida* e sua resposta de prontidão à nistatina oral foram descritas em detalhes. Kozinn e Taschdjian relataram a respeito da eficácia de nistatina em uma extensa série de casos de candidíase intestinal, enquanto que El-Gholmi et al conduziram um estudo controlado de nistatina no tratamento de diarreia em crianças portadoras de marasmo e mostrou que não apenas casos leves, mas também os crônicos e mesmo os intratáveis podem ser definitivamente beneficiados.
Relatos não publicados de Hitherto, recebidos pelo Instituto Squibb de Pesquisa Médica, atestam a segurança e eficácia de nistatina suspensão. Em comparação à preparação equipotente de nistatina para reconstituição, a suspensão foi preferencial em relação ao sabor, conveniência, suspensão superior e sedimentação reduzida. A efetividade das duas preparações foi similar e nenhuma produziu efeitos colaterais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A nistatina é um antibiótico antifúngico poliênico, obtido a partir do *Streptomyces noursei*. O mecanismo de ação da nistatina se dá através de 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 apresenta atividade contra bactérias, protozoários ou vírus.

Farmacocinética

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

Microbiologia

A nistatina tem ação fungistática e fungicida *in vitro* contra uma grande variedade de leveduras e fungos leveduriformes, incluindo *Candida albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. guilliermondi, C. pseudotropicalis, C. krusei, Torulopsis glabrata, Tricophyton rubrum, T. mentagrophytes.*

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Preparações orais de nistatina não devem ser usadas para o tratamento de micoses sistêmicas.

Caso ocorra irritação ou hipersensibilidade à nistatina, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas cabíveis.

Recomenda-se que esfregaços com KOH, culturas ou outros métodos de diagnóstico sejam usados para confirmar o diagnóstico de candidíase e excluir outras infecções causadas por outros patógenos.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da nistatina, nem estudos para determinar seu efeito mutagênico da fertilidade em machos e fêmeas.

Gravidez

Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com as apresentações orais de nistatina.

Também ainda não foi estabelecido se estas preparações podem causar efeitos nocivos ao feto quando administradas a gestante ou pode afetar a reprodução. As preparações orais de nistatina só devem ser prescritas pelo médico que estabelecerá se os benefícios para a mãe justificam o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Amamentação

Ainda não foi comprovado se a nistatina é excretada no leite humano. Embora a absorção gastrintestinal seja insignificante, precauções devem ser tomadas quando a nistatina for prescrita a lactantes.

Crianças

Vide **Posologia**.

Idosos

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações com outros medicamentos e/ou outras substâncias.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 18 meses a contar da data de fabricação.

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

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

Este medicamento apresenta-se na forma de uma suspensão, de coloração amarela, sabor adocicado e aroma característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
Para a aplicação da suspensão é recomendado que a higiene bucal seja feita de maneira adequada, incluindo os cuidados necessários com a limpeza de próteses dentárias.
A suspensão deve ser bochechada e mantida por vários minutos (o maior tempo possível) na cavidade oral antes de ser engolida. Nos lactentes e crianças menores deve-se colocar a metade da dose utilizada em cada lado da boca.
Posologia
Prematuros e crianças de baixo peso: estudos clínicos demonstram que a dose de 1 mL (100.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia é efetiva.
Lactentes: a dose recomendada é de 1 ou 2 mL (100.000 a 200.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.
Crianças e adultos: a dose varia de 1 a 6 mL (100.000 a 600.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.
A fim de evitar recidivas, o esquema posológico para todas as apresentações deve ser mantido no mínimo por 48 horas após o desaparecimento dos sintomas e da negativação das culturas.
Se os sinais e sintomas piorarem ou persistirem (após o 14º dia do início do tratamento) o paciente deverá ser reavaliado e considerar-se uma terapia alternativa.
Agite antes de usar.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A nistatina é geralmente bem tolerada por todos os grupos de idade incluindo crianças debilitadas mesmo em terapia prolongada. Grandes doses orais ocasionalmente provocaram diarreia, distúrbios gastrintestinais, náuseas e vômitos. Erupções cutâneas, incluindo urticária raramente foram relatadas. Síndrome de Stevens-Johnson foi relatada muito raramente.
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.

10. SUPERDOSE
Doses orais de nistatina excedendo cinco milhões de unidades diárias podem causar náuseas e distúrbios gastrintestinais. Não há relato de efeitos tóxicos graves ou de superinfecções.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0026
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

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	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem com 1 ou 50 frascos de 50 mL acompanhados de conta-gotas ou embalagem com 200 frascos de 30 mL acompanhados de conta-gotas.
04/02/2015	0104985/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 1 ou 50 frascos de 50 mL acompanhados de conta-gotas ou embalagem com 200 frascos de 30 mL acompanhados de conta-gotas.
30/06/2015	0577322/15-9	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 1 ou 50 frascos de 50 mL acompanhados de conta-gotas ou embalagem com 200 frascos de 30 mL acompanhados de conta-gotas.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: OXITON

Nome do Produto	OXITON	**Complemento da Marca**		**Número do Processo**	25000.003726/89
Número da Regularização	104970149	**Data da Regularização**	22/01/1990	**Vencimento da Regularização**	01/2035
Empresa Detentora da Regularização	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**AFE**	1.00.497-7
Princípio Ativo	OCITOCINA, OXITOCINA, OXITOCINA SINTETICA			**Categoria Regulatória**	Similar
Medicamento de referência	SYNTOCINON				
Classe Terapêutica	OCITOCICOS HORMONAIS			**ATC**	
Tipo de Priorização	Ordinária	**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 INATIVA	1049701490010	SOLUÇAO INJETAVEL	20/08/2003	24 meses
2	5 UI/ML SOL INJ CT 100 AMP VD TRANS X 1 ML Ativo	1049701490027	SOLUÇAO INJETAVEL	20/08/2003	24 meses

Princípio Ativo	OCITOCINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				
3	1 UI/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC X 2 ML INATIVA	1049701490037	SOLUÇAO INJETAVEL	22/01/1990	24 meses
4	5 UI/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 1 ML Ativo	1049701490043	SOLUÇAO INJETAVEL	22/01/1990	24 meses
Princípio Ativo	OCITOCINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA				
Local de Fabricação	• **Fabricante**: ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. **CNPJ:** - 19.426.695/0001-04 **Endereço:** TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante**: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				
Via de Administração	INTRAVENOSA				
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				

OXITON®

(ocitocina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

5 UI/mL

OXITON®
ocitocina

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 5 UI/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
ocitocina ..... 5 UI
Veículo: acetato de sódio tri-hidratado, clorobutanol, ácido acético, álcool etílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Antes do parto:
- indução do parto por razões médicas, como por exemplo, em casos de gestação pós-termo, ruptura prematura das membranas, hipertensão induzida pela gravidez (pré-eclâmpsia).
- estímulo das contrações em casos selecionados de inércia uterina.
- OXITON também pode ser indicado nos estágios iniciais da gravidez como terapia auxiliar do abortamento incompleto, inevitável ou retido.

Pós-parto:
- durante a operação cesárea, depois da retirada da criança.
- prevenção e tratamento da atonia uterina e hemorragia pós-parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A ocitocina injetável é utilizada para a indução e aumento do trabalho de parto. Revisões recentes fazem recomendações para o uso de ocitocina injetável na indução do trabalho de parto, aumento das contrações por inércia uterina, abortamento incompleto e, no período pós-parto, para redução da perda sanguínea e prevenção da atonia uterina.

Referências bibliográficas
1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induction of labour: evidence-based clinical guideline: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/inductionoflabourrcogrep.pdf.
2. Smith JG *et al*. Oxytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol 2006;49(3):594-608.
3. Department of Reproductive Health and Research. Induction and augmentation of labour. In: WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO, 2003: P17-P26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: hormônios do lóbulo posterior da hipófise (Código ATC: H01B B02).

Mecanismo de ação e farmacodinâmica
A ocitocina é um nonapeptídio cíclico obtido por síntese química. Esta forma sintética é idêntica ao hormônio natural que é armazenado no lóbulo posterior da hipófise e liberado para a circulação sistêmica em resposta à sucção e ao trabalho de parto.
A ocitocina estimula o músculo liso do útero com maior potência no final da gravidez, durante o trabalho de parto e imediatamente após o parto.
Nestes momentos, os receptores de ocitocina no miométrio são aumentados. Os receptores de ocitocina são acoplados à proteína G. A ativação do receptor de ocitocina provoca a liberação de cálcio dos estoques intracelulares e, portanto, leva à contração miometrial. A ocitocina provoca contrações rítmicas do segmento superior do útero, semelhantes em frequência, força e duração às observadas durante o trabalho de parto. Sendo sintética, a ocitocina em OXITON não contém vasopressina, porém, mesmo em sua forma pura, a ocitocina possui uma atividade antidiurética intrínseca fraca similar à vasopressina.
Baseado em estudos *in vitro*, a exposição prolongada à ocitocina foi relatada como a causa da dessensibilização dos receptores de ocitocina devido à regulação negativa dos sítios de ligação de ocitocina, desestabilização do mRNA dos receptores de ocitocina e internalização dos receptores de ocitocina.

Níveis plasmáticos e início/duração do efeito
Infusão intravenosa. Quando se administra OXITON por infusão intravenosa contínua em doses adequadas para a indução do parto ou estímulo das contrações, a resposta uterina se estabelece gradativamente e alcança um estado de equilíbrio geralmente dentro de 20 a 40 minutos. Os níveis plasmáticos correspondentes da ocitocina são comparáveis aos medidos durante o primeiro estágio do parto espontâneo. Por exemplo, em 10 mulheres grávidas a termo recebendo 4 miliunidades por minuto por infusão intravenosa, os níveis plasmáticos de ocitocina foram de 2 a 5 microunidades/mL. Com a interrupção da infusão, ou depois de uma redução substancial da velocidade de infusão, como por exemplo, no caso de um superestímulo, a atividade uterina diminui rapidamente, mas pode continuar em nível inferior adequado.

Injeção intravenosa e intramuscular. Quando administrada por via intravenosa ou intramuscular para a prevenção ou tratamento da hemorragia pós-parto, a ocitocina age rapidamente, com um período de latência inferior a 1 minuto por injeção intravenosa e de 2 a 4 minutos por via intramuscular. A resposta ocitócica mantém-se por 30 a 60 minutos após a administração intramuscular, podendo ser mais breve com a injeção intravenosa.

Farmacocinética
- Absorção
A ocitocina é rápida e suficientemente absorvida a partir do local da administração intramuscular. Os níveis plasmáticos de ocitocina após uma infusão intravenosa de 4 miliunidades por minuto em mulheres grávidas à termo foram de 2 a 5 microunidades/mL.

- Distribuição
O volume de distribuição no estado de equilíbrio determinado em 6 homens saudáveis após injeção intravenosa é 12,2 L ou 0,17 L/kg. A ligação da ocitocina às proteínas plasmáticas é desprezível. Ela atravessa a placenta em ambas as direções. A ocitocina pode ser encontrada em pequenas quantidades no leite materno.

- Biotransformação / Metabolismo
A ocitocinase é uma glicoproteína aminopeptidase que é produzida durante a gravidez, está presente no plasma e é capaz de degradar a ocitocina. Ela é produzida tanto pela mãe quanto pelo feto. O fígado e o rim desempenham um papel fundamental na metabolização e eliminação da ocitocina do plasma. Portanto, o fígado, o rim e a circulação sistêmica contribuem para a biotransformação da ocitocina.

- Eliminação
O intervalo da meia-vida plasmática da ocitocina é de 3 a 20 min. Os metabólitos são excretados na urina, enquanto menos de 1% da ocitocina é excretada de forma inalterada na urina. A taxa de *clearance* (depuração) metabólico é de 20 mL/kg/min em mulheres grávidas.

- Insuficiência renal
Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência renal. No entanto, considerando a excreção da ocitocina e sua reduzida excreção urinária devido a suas propriedades antidiuréticas, o possível acúmulo de ocitocina pode resultar em uma ação prolongada.

- Insuficiência hepática
Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. Alterações farmacocinéticas em pacientes com insuficiência hepática são improváveis, uma vez que a enzima metabolizadora, ocitocinase, não se limita apenas ao fígado e os níveis de ocitocinase na placenta durante a gravidez são significativamente aumentados, portanto a biotransformação da ocitocina em pacientes com insuficiência hepática pode não resultar em mudanças substanciais no *clearance* (depuração) metabólico de ocitocina (ver item "5. Advertências e precauções").

Ensaios clínicos
A ocitocina injetável é um produto bem estabelecido. Não há ensaios clínicos recentes disponíveis.

Dados de segurança pré-clínicos
Dados pré-clínicos para ocitocina não revelaram riscos especiais para humanos baseados em estudos convencionais de dose única de toxicidade aguda, genotoxicidade e mutagenicidade.

- Mutagenicidade
Foi realizado um estudo *in vitro* de genotoxicidade e mutagenicidade com ocitocina. Testes foram negativos para aberrações cromossômicas e trocas entre cromátides-irmãs em culturas de linfócitos periféricos humanos. Nenhuma mudança significativa no índice mitótico foi observada. A ocitocina não possui propriedade genotóxica. O potencial genotóxico da ocitocina não foi determinado *in vivo*.

- Carcinogenicidade, teratogenicidade e toxicidade reprodutiva
Para toxicidade reprodutiva, vide "Advertências e Precauções - Dados Animais".
Não estão disponíveis estudos padrões de teratogenicidade e carcinogenicidade com a ocitocina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Conhecida hipersensibilidade à ocitocina ou a qualquer excipiente de OXITON.
Hipertonia uterina, sofrimento fetal quando a expulsão não é iminente.
Qualquer estado em que, por razões fetais ou maternas, se desaconselha o parto espontâneo e/ou o parto vaginal seja contraindicado, por exemplo:
- desproporção céfalo-pélvica significativa.
- má apresentação fetal.
- placenta prévia e vasos prévios.
- descolamento prematuro da placenta.
- apresentação ou prolapso do cordão umbilical.
- distensão uterina excessiva ou diminuição da resistência uterina à ruptura, como por exemplo, em gestações múltiplas;
- poli-hidrâmnios.
- grande multiparidade.
- presença de cicatriz uterina resultante de intervenções cirúrgicas, inclusive da operação cesárea clássica.

OXITON não deve ser administrado dentro de 6 horas após a administração de prostaglandinas vaginais (ver item "6. Interações medicamentosas").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Indução do parto
A indução do parto por meio da ocitocina somente deverá ser efetuada quando estiver estritamente indicada por razões médicas e não por conveniência. A administração deve ser feita somente em condições hospitalares e sob controle médico qualificado.

OXITON não deve ser usado por períodos prolongados em pacientes com inércia uterina resistente à ocitocina, toxemia pré-eclâmptica grave ou distúrbios cardiovasculares graves.
OXITON não deve ser administrado por infusão intravenosa em *bolus*, uma vez que pode causar hipotensão aguda de curta duração acompanhada de rubor e taquicardia reflexa.

Distúrbios cardiovasculares
OXITON deverá ser utilizado com cautela em pacientes com predisposição à isquemia miocárdica devido à doença cardiovascular pré-existente (como cardiomiopatia hipertrófica, doença cardíaca valvular e/ou doença cardíaca isquêmica incluindo vasoespasmo arterial coronariano), para evitar alterações significantes na pressão arterial e frequência cardíaca nestes pacientes.

Síndrome QT
OXITON deve ser utilizado com cautela nos pacientes com conhecida síndrome do QT longo ou sintomas relacionados e nos pacientes em uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (ver item "6. Interações medicamentosas").
Quando OXITON é administrado para a indução e estímulo do trabalho de parto:
- Somente deve ser administrado sob infusão intravenosa e nunca por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa em *bolus*.
- Sofrimento fetal e morte fetal: administração de ocitocina em doses excessivas resulta em uma superestimulação uterina, podendo causar sofrimento, asfixia e morte fetal, ou conduzir a hipertonia, contrações tetânicas ou ruptura uterina. É importante monitorar cuidadosamente a frequência cardíaca fetal e a motilidade uterina (frequência, intensidade e duração das contrações) a fim de poder ajustar a dose à resposta individual.
- Requer-se atenção particular em presença de desproporção céfalo-pélvica limite, de inércia uterina secundária, de graus leves ou moderados de hipertensão induzida pela gravidez ou cardiopatias, assim como em pacientes com mais de 35 anos de idade ou com antecedentes de operação cesárea do segmento uterino inferior.
- Coagulação intravascular disseminada: em circunstâncias raras, a indução farmacológica do parto usando agentes uterotônicos, incluindo a ocitocina, aumenta o risco de coagulação intravascular disseminada pós-parto (CIVD). Esse risco é relacionado à própria indução farmacológica e não em particular ao agente uterotônico. O risco aumenta se a mulher possuir fatores de risco adicionais para CIVD tais como idade igual ou superior a 35 anos, complicações durante a gestação e período de gestação maior que 40 semanas. Nesses casos, a ocitocina ou qualquer outro fármaco deve ser usado com cautela e o médico deve estar atento aos sinais de CIVD.
- A possibilidade de aumento da perda de sangue deve ser considerada ao administrar o medicamento.

Morte intrauterina
No caso de morte fetal intrauterina e/ou na presença de mecônio no líquido amniótico, deve-se evitar um trabalho de parto tumultuado, pois pode provocar embolia por líquido amniótico.

Intoxicação hídrica
Como a ocitocina possui uma leve atividade antidiurética, a sua administração intravenosa prolongada em doses altas, junto com grandes volumes de líquido, como pode ocorrer no tratamento do abortamento inevitável ou incompleto com feto morto, ou no tratamento da hemorragia pós-parto, pode provocar intoxicação hídrica associada à hiponatremia. A combinação do efeito antidiurético da ocitocina com a infusão EV pode causar sobrecarga volumétrica provocando edema pulmonar agudo hemodinâmico sem hiponatremia. A fim de evitar essa complicação rara, deverão ser observadas as seguintes precauções sempre que se administrarem altas doses de ocitocina durante tempo prolongado: deve-se utilizar um diluente que contenha eletrólitos (não a glicose); o volume do líquido infundido deve ser mantido baixo (infundindo-se a ocitocina a uma concentração mais alta que a recomendada para a indução do parto ou o estímulo das contrações); a ingestão oral de líquidos deve ser restringida; deve-se manter um controle do balanço hídrico e avaliar os eletrólitos séricos quando se suspeita de um desequilíbrio eletrolítico.

Insuficiência renal
Recomenda-se cautela na administração de ocitocina à pacientes com insuficiência renal grave devido à possível retenção de água e possível acúmulo de ocitocina (ver item "3. Características farmacológicas").

Anafilaxia em mulheres com alergia ao látex
Tem havido relatos de anafilaxia após a administração de ocitocina em mulheres com alergia conhecida ao látex. A alergia/intolerância ao látex pode ser um importante fator de risco predisponente para anafilaxia após a administração de ocitocina.

Gravidez
Resumo do risco
Dados pré-clínicos para a ocitocina não revelam riscos especiais com base em estudos convencionais de toxicidade aguda de dose única, genotoxicidade e mutagenicidade. Não estão disponíveis estudos padrão de teratogenicidade e estudos de performance reprodutiva com ocitocina (ver "Dados de segurança pré-clínicos" no item "3. Características farmacológicas").
Quando a ocitocina é utilizada conforme indicação, baseado na ampla experiência com esse fármaco, na sua estrutura química e nas propriedades farmacológicas, não se espera a presença de riscos de anormalidades fetais.

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

Dados animais
O tratamento de ratas com ocitocina no início da gestação, em doses consideradas suficientemente superiores à dose máxima recomendada em humanos, causou perda embriônica em um estudo.
Nenhum estudo de desempenho reprodutivo padrão com ocitocina está disponível.

Lactação
Resumo do risco
A ocitocina pode ser encontrada no leite materno em pequenas quantidades. Porém, não se espera que a ocitocina cause efeitos nocivos em neonatos, uma vez que passa pelo trato alimentar onde sofre rápida inativação.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo
Não aplicável para OXITON por causa das indicações específicas.

Infertilidade
Não há dados sobre os efeitos da ocitocina na performance reprodutiva.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas
OXITON pode induzir o parto, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Mulheres com contrações uterinas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações resultando em uso concomitante não recomendado
- Prostaglandinas e seus análogos
Prostaglandinas e seus análogos facilitam a contração do miométrio, portanto a ocitocina pode potencializar a ação uterina das prostaglandinas e análogos e vice-versa (ver item "4. Contraindicações").

- Medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT
A ocitocina deve ser considerada como potencialmente arritmogênica, particularmente em pacientes com outros fatores de risco para *torsades de pointes*, tais como medicamentos que prolongam o intervalo QT ou em pacientes com histórico de síndrome do QT longo (ver item "5. Advertências e precauções").

Interações a serem consideradas
- Anestésicos inalatórios
Anestésicos inalatórios (ex.: ciclopropano, halotano, sevoflurano, desflurano) apresentam um efeito relaxante no útero e produzem uma notável inibição do tônus uterino e, portanto, podem diminuir o efeito uterotônico da ocitocina.

- Vasoconstritores / simpatomiméticos
A ocitocina pode aumentar os efeitos vasopressores de vasoconstritores e simpatomiméticos, mesmo aqueles contidos em anestésicos locais.

- Anestésicos caudais
Quando administrada durante ou após a anestesia epidural, a ocitocina pode potencializar o efeito pressor dos agentes vasoconstritores simpaticomiméticos.

Incompatibilidade
Na ausência de estudos de incompatibilidade, OXITON não deve ser misturado com outros medicamentos durante a aplicação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar sob refrigeração (entre 2° e 8°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após o preparo, utilizar o medicamento em até 24 horas.

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: líquido límpido, incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
População alvo geral
Indução do parto ou estímulo das contrações
OXITON deve ser administrado sob infusão intravenosa gota a gota ou, de preferência, por meio de uma bomba de infusão de velocidade variável. Para a infusão gota a gota recomenda-se adicionar 5 UI de OXITON em 500 mL de solução eletrolítica fisiológica (como cloreto de sódio 0,9%). Para as pacientes nas quais se deve evitar uma infusão de cloreto de sódio, pode-se utilizar solução de glicose a 5% como diluente (ver item "5. Advertências e precauções"). A fim de garantir uma mistura uniforme da solução, a bolsa ou frasco deve ser colocado de cabeça para baixo várias vezes antes do uso.
A velocidade inicial de infusão deve ser regulada para 1 a 4 miliunidades/minuto (2 a 8 gotas/minuto). Pode-se aumentar gradativamente em intervalos não inferiores a 20 minutos, e incrementos de não mais que 1-2 miliunidades/minuto, até se estabelecer um padrão de contrações análogo ao do parto normal. Na gravidez próxima ao termo, isto pode ser frequentemente obtido com uma velocidade de infusão inferior a 10 miliunidades/minuto (20 gotas/minuto), sendo a velocidade máxima recomendada de 20 miliunidades/minuto (40 gotas/minuto). Nos raros casos em que se necessitem doses mais elevadas, como pode acontecer no tratamento da morte fetal intrauterina ou para a indução do parto em um estágio precoce da gravidez, quando o útero é menos sensível à ocitocina, aconselha-se utilizar uma solução mais concentrada de OXITON, por exemplo, 10 UI em 500 mL.
Quando se utiliza uma bomba de infusão acionada por motor que libera volumes menores do que os administrados por infusão gota a gota, deve-se calcular a concentração adequada para a infusão dentro dos limites posológicos recomendados, de acordo com as especificações da bomba.
A frequência, intensidade e duração das contrações, assim como a frequência cardíaca fetal, devem ser cuidadosamente observadas durante a infusão. Uma vez alcançado um nível adequado de atividade uterina, pode-se quase sempre reduzir a velocidade da infusão. Em caso de hiperatividade uterina e/ou sofrimento fetal, a infusão deve ser imediatamente interrompida.

Se, em mulheres que estejam a termo ou quase a termo, não forem estabelecidas contrações regulares após a infusão de uma quantidade total de 5 UI, recomenda-se cessar a indução do parto, podendo-se repetir no dia seguinte com uma velocidade inicial de 1 a 4 miliunidades/minuto.
Nas pacientes a quem se administra Oxiton para a indução do parto ou estímulo das contrações, deve-se continuar a infusão a uma velocidade acelerada durante o terceiro estágio do parto e durante mais algumas horas

Abortamento incompleto, inevitável ou retido
5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou 5 a 10 UI I.M. seguida, se necessário, por uma infusão intravenosa a uma velocidade de 20 a 40 miliunidades/minuto.

Operação cesárea
5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos), imediatamente após a retirada do feto.

Prevenção da hemorragia uterina pós-parto
A dose usual é de 5 UI, por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou de 5 a 10 UI I.M., após a expulsão da placenta.

Tratamento da hemorragia uterina pós-parto
5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou 5 a 10 UI I.M., seguida, nos casos graves, de infusão intravenosa de uma solução com 5-20 UI de ocitocina em 500 mL de um diluente eletrolítico, a uma velocidade necessária para controlar a atonia uterina.

Populações especiais
- Insuficiência renal
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
Não foram realizados estudos em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Não foram realizados estudos em pacientes geriátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Quando se utiliza a ocitocina por infusão EV para a indução do parto ou para o estímulo das contrações, a sua administração em doses excessivas produz um superestímulo uterino que pode causar sofrimento fetal, asfixia e morte, ou pode conduzir a hipertonia, tetania ou ruptura uterina.
A administração intravenosa rápida em *bolus* de ocitocina em doses equivalentes a várias UI pode provocar uma hipotensão aguda de curta duração acompanhada por rubor e taquicardia reflexa (ver item "5. Advertências e precauções"). Estas alterações hemodinâmicas rápidas podem resultar em isquemia do miocárdio, particularmente em pacientes com doença cardiovascular pré-existente. A administração intravenosa rápida em *bolus* de ocitocina em doses equivalentes a várias UI também podem provocar prolongamento do intervalo QTc.
Em raras circunstâncias (taxa de incidência < 0,0006) a indução farmacológica do trabalho de parto utilizando agentes uterotônicos, incluindo ocitocina, aumenta os riscos de coagulação intravascular disseminada pós-parto (ver item "5. Advertências e precauções").

Intoxicação hídrica
Tem-se observado intoxicação hídrica associada à hiponatremia materna e neonatal em casos onde foram administradas altas doses de ocitocina junto a grandes quantidades de líquido sem eletrólitos por longos períodos de tempo (ver item "5. Advertências e precauções").
A combinação do efeito antidiurético da ocitocina com a infusão EV pode causar sobrecarga volumétrica levando à forma hemodinâmica do edema pulmonar agudo sem hiponatremia (ver item "5. Advertências e precauções").
As seguintes reações adversas foram relatadas, independentemente do modo de administração:
As reações adversas (Tabela 1 e Tabela 2) estão listadas por ordem de frequência, com as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), incluindo reportes isolados. As reações adversas tabuladas abaixo são baseadas nos resultados dos ensaios clínicos, assim como, nos relatos de pós-comercialização.
As reações adversas ao medicamento são derivadas da experiência de pós-comercialização com ocitocina através de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar suas frequências de maneira confiável e, portanto, são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 - Reações adversas na mãe

Distúrbios do sistema imunológico	
Raro:	reação anafilática/anafilactoide associada a dispneia, hipotensão ou choque anafilático/anafilactoide
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	cefaleia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	taquicardia, bradicardia

Incomum:	arritmia
Desconhecido:	isquemia do miocárdio
	prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma
Distúrbios vasculares	
Desconhecido:	hipotensão, hemorragia
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	náusea, vômito
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Raro:	erupções cutâneas (*rash*)
Gravidez, condições puerperal e perinatal	
Desconhecido:	hipertonicidade uterina, contrações tetânicas do útero, ruptura uterina
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecido:	intoxicação hídrica, hiponatremia maternal
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Desconhecido:	edema pulmonar agudo
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Desconhecido:	rubor
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Desconhecido:	coagulação intravascular disseminada
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecido:	angiodema

Tabela 2 - Reações adversas no feto

Gravidez, condições puerperal e perinatal	
Desconhecido:	síndrome do sofrimento fetal, asfixia e morte
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecido:	hiponatremia neonatal

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

10. SUPERDOSE
Os sintomas e as consequências da superdose são os mencionados nos itens "5. Advertências e precauções" e "9. Reações adversas". Além disso, como consequência do superestímulo uterino, observou-se abrupção da placenta e/ou embolia do líquido amniótico.

Tratamento
Quando ocorrerem sinais ou sintomas de superdose durante a administração EV contínua de OXITON, a infusão deve ser interrompida imediatamente devendo-se administrar oxigênio à mãe. Em caso de intoxicação hídrica, é necessário restringir a administração de líquidos, promover a diurese, corrigir o desequilíbrio eletrolítico e controlar as convulsões que possam eventualmente ocorrer.

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

ESTE MEDICAMENTO É DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA E SUA ADMINISTRAÇÃO SOMENTE DEVE SER REALIZADA EM CONDIÇÕES HOSPITALARES E COM SUPERVISÃO MÉDICA QUALIFICADA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0149

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
CNPJ: 60.665.981/0005-41
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

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

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

Fabricado 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 11/03/2021.

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**
10/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
25/02/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2021	0817120/21-3	11042 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	17/01/2022	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
29/06/2021	2520018/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
02/04/2020	0989800/20-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL

							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
08/07/2019	0597826/19-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2019	0093973/19-1	11111 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança dos cuidados de conservação do medicamento	03/06/2019	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9.REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
23/12/2016	2643063/13-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VIA DE ADMINISTRAÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VIA DE ADMINISTRAÇÃO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
19/05/2016	1779884/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	1155349/16-9	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL

17/12/2015	1096131/15-3	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 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 5. ADEVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL
04/02/2015	0104724/15-8	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 5 UI/mL
25/06/2014	0501936/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 5 UI/mL

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FERROPURUM					
Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.786033/2014-06	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	27/06/2016
Nome Comercial	FERROPURUM	**Registro**	116370138	**Vencimento do registro**	06/2026
Princípio Ativo	SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIANEMICOS SIMPLES			**ATC**	ANTIANEMICOS SIMPLES
Parecer Público	Acesse aqui			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL INJ IV CT AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1163701380012	SOLUÇAO INJETAVEL	27/06/2016	24 meses
Princípio Ativo	SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				

Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG/ML SOL INJ IV CT 3 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1163701380020	SOLUÇAO INJETAVEL	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo	SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG/ML SOL INJ IV CT 5 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1163701380039	SOLUÇAO INJETAVEL	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo	SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	20 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1163701380047	SOLUÇAO INJETAVEL	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo	SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - Caixa (DE PAPELÃO COM COLMÉIA)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

MODELO DE BULA PACIENTE RDC 47/09

FERROPURUM®
sacarato de hidróxido férrico

APRESENTAÇÕES
Solução Injetável equivalente a 20 mg/mL. Embalagem contendo 1, 3, 5 ou 50 ampolas com 5 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
sacarato de hidróxido férrico (equivalente a 20 mg de ferro III) ..... 363,64 mg
excipientes (hidróxido de sódio e água para injetáveis) q.s.p ..... 1 mL

		Cada mL da solução injetável contém:
sacarato de hidróxido férrico	**Ferro III (d)**	20 mg
Adultos	IDR*	14 mg
	%**	142,857
Gestantes	IDR*	27 mg
	%**	74,074
Lactantes	IDR*	15 mg
	%**	133,333
Crianças 5-6 anos	IDR*	6 mg
	%**	333,333
Crianças 7-10 anos	IDR*	9 mg
	%**	222,222
(d) 10% de Biodisponibilidade *IDR: Ingestão Diária Recomendada. **%: Teor em porcentagem referente à ingestão diária recomendada.		

I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
FERROPURUM® é destinado ao tratamento de deficiência de ferro em pacientes anêmicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
FERROPURUM® age como antianêmico em casos de deficiência de ferro, reabastecendo o organismo com este elemento, indispensável para a formação da hemoglobina.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O produto não deve ser usado por pacientes alérgicos a medicamentos à base de ferro, bem como por aqueles que apresentem hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado por pacientes portadores de anemias que não sejam causadas por deficiência de ferro e nem em situações de sobrecarga férrica ou distúrbios da utilização de ferro.
Deve-se ter cuidado especial na administração do produto em pacientes que sofrem de infecções crônicas, infecções agudas, alergia, asma, eczema, distúrbios hepáticos ou renais.

No 1º trimestre de gravidez este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
FERROPURUM® nunca deverá ser aplicado no músculo. O tratamento deve ser iniciado com uma dose reduzida de teste, a fim de se determinar a sensibilidade do paciente. Suporte para ressuscitação cardiopulmonar devem estar disponíveis.

Para evitar a sobrecarga de ferro e seus possíveis efeitos colaterais (vide item **O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?**), é recomendado a critério do médico, de um protocolo individual para cada paciente, que leve em consideração os níveis de hemoglobina e ferritina anteriores ao tratamento.
Administrar o produto com cuidado em pacientes com histórico de asma brônquica (doença dos pulmões), eczema (doença da pele – surgimento de lesões na forma de placas, manchas ou bolhas), outras alergias ou reações alérgicas por outras preparações de ferro, pacientes com deficiência de ácido fólico e pacientes que sofrem de infecções agudas ou crônicas.
Pode ocorrer hipotensão (pressão baixa) se a injeção for administrada rapidamente.
A solução não deve ser utilizada caso a ampola apresente precipitações em seu interior.

Amamentação: Não se sabe se o sacarato de hidróxido férrico é excretado no leite materno, porém, uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno recomenda-se cautela quando sacarato de hidróxido férrico é administrado a lactantes. **Informe seu médico se estiver amamentando**.

Gravidez
No 1º trimestre de gravidez este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

No 2º e 3º trimestres de gravidez este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Pacientes idosos - Não existem cuidados especiais para administração de FERROPURUM® à pacientes idosos.

Insuficiência renal/hepática - FERROPURUM® deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunção hepática ou renal (alteração das funções do fígado e dos rins).

Interações medicamentosas: FERROPURUM® não deve ser administrado junto com outros compostos orais de ferro. Deve-se evitar administração concomitante de inibidores da ECA (ex. enalapril). Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante de alimentos e bebidas.
A administração de FERROPURUM® concomitante com o cloranfenicol pode aumentar a concentração de ferro, neste caso será necessário o seu médico ajustar a dose.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
É improvável que o produto tenha alguma influência na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar este medicamento em temperatura ambiente entre 15ºC e 30ºC.
O armazenamento inadequado do produto poderá levar à formação de sedimentos visíveis a olho nu.

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
Sacarato de hidróxido férrico é uma solução injetável, marrom escura com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Posologia

Cálculo da posologia
A posologia de FERROPURUM® deverá ser determinada individualmente, conforme a necessidade total de ferro, levando-se em conta três fatores:
1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg;
2) Peso do paciente em kg ; e
3) Reserva necessária de ferro.

Pode-se encontrar a dose total (em mL) para um tratamento completo com FERROPURUM®, utilizando-se as seguintes fórmulas:

Deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dL) x 2,4] + reservas de Fe (mg).

Total em mL de sacarato de hidróxido férrico a ser aplicado = $\frac{\text{Deficiência total de Fe (mg)}}{\text{20 mg/mL}}$

Onde:
DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente (em g/dL).
2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) x 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).
Valores desejados normais de hemoglobina (Hb) e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

	Valores médios desejados de hemoglobina	Reservas de ferro desejadas
< 35 kg de peso corporal	13,0 g/dL	15 mg/kg
> 35 kg de peso corporal	15,0 g/dL	500 mg

Para a determinação fácil e rápida do total de mL ou de ampolas com 5 mL necessárias, pode-se usar a seguinte tabela:

HEMOGLOBINA ATUAL DO PACIENTE	6,0 g/dL		7,5 g/dL		9,0 g/dL		10,5 g/dL	
PESO EM KG	mL	Nº de ampolas com 5 mL	mL	Nº de ampolas com 5 mL	mL	Nº de ampolas com 5 mL	mL	Nº de ampolas com 5 mL
5	8	1,5	7	1,5	6	1	5	1
10	16	3	14	3	12	2,5	11	2
15	24	5	21	4,5	19	3,5	16	3
20	32	6,5	28	5,5	25	5	21	4
25	40	8	35	7	31	6	26	5,5
30	48	9,5	42	8,5	37	7,5	32	6,5
35	63	12,5	57	11,5	50	10	44	9
40	68	13,5	61	12	54	11	47	9,5
45	74	15	66	13	57	11,5	49	10
50	79	16	70	14	61	12	52	10,5
55	84	17	75	15	65	13	55	11
60	90	18	79	16	68	13,5	57	11,5
65	95	19	84	16,5	72	14,5	60	12
70	101	20	88	17,5	75	15	63	12,5
75	106	21	93	18,5	79	16	66	13
80	111	22,5	97	19,5	83	16,5	68	13,5
85	117	23,5	102	20,5	86	17	71	14
90	122	24,5	106	21,5	90	18	74	14,5

Se a dose total necessária exceder a dose única máxima permitida, a administração deve ser dividida. A dose total administrada não deve exceder a dose calculada.

Cálculo da posologia para reposição de ferro secundária à perda de sangue e para compensar a doação de sangue autóloga.
A dose de sacarato de hidróxido férrico requerida para compensar a deficiência de ferro é calculada seguindo as fórmulas:

- Se a quantidade de sangue perdido for conhecida: a administração intravenosa de 200 mg de ferro (=10 mL de sacarato de hidróxido férrico) resulta em um aumento do nível de hemoglobina que é equivalente a uma unidade de sangue (=400 mL com índice 150 g/L de Hemoglobina).

Ferro a ser reposto [mg] = número de unidades de sangue perdido x 200 ou Quantidade de sacarato de hidróxido férrico necessária [mL] = número de unidades de sangue perdido x 10 .

- Se o nível de Hemoglobina for reduzido: usar a fórmula anterior considerando que a reserva de ferro não precisa ser restaurada.

Ferro a ser reposto [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (Hemoglobina ideal – Hemoglobina real) [g/L].
Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de Hemoglobina de 10 g/L. Então, o ferro a ser reposto será de aproximadamente 150 mg, ou seja, 7,5 mL do medicamento FERROPURUM® necessário.

Posologia média recomendada
- Adultos e pacientes idosos: 5 – 10 mL de sacarato de hidróxido férrico (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.
- Crianças: há dados limitados referentes a crianças nas situações estudadas. Se houver necessidade clínica, é recomendado não exceder a dose de 0,15 mL de sacarato de hidróxido férrico (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada
- Crianças: 0,35 mL de sacarato de hidróxido férrico/kg de peso corporal diluído em solução fisiológica estéril, infundido em no mínimo 3,5 horas, uma vez por semana.
- Adultos e pacientes idosos

Injeção: 10 mL de sacarato de hidróxido férrico (200 mg de ferro) administrados em, no mínimo, 10 minutos.
Infusão: Quando a situação clínica exigiu, doses de até 500 mg foram administradas. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 mL de sacarato de hidróxido férrico (500 mg de ferro) diluídos em 500 mL de solução fisiológica estéril, administrados em no mínimo 3,5 horas.

Uma incidência mais elevada de reações adversas (em particular, hipotensão), que pode ser também mais grave, é associada às doses mais elevadas. Consequentemente, os tempos de infusão recomendados nesse item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

Cuidados na administração
Sacarato de hidróxido férrico deve ser administrado exclusivamente em hospitais.

Uso intravenoso. Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários. Esse medicamento deve ser aplicado somente por profissional da saúde qualificado.

FERROPURUM® nunca deverá ser aplicado no músculo.

A solução não deve ser utilizada caso a ampola apresente sedimentos em seu interior. As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto a sedimentos e danos antes de serem utilizadas. Somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea devem ser usadas.

Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata.

FERROPURUM® deve ser diluído somente com solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v. Não devem ser usadas outras soluções de diluição intravenosa ou medicamentos, uma vez que há potencial para precipitação e/ou interação. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de vidro, polietileno e PVC.

IMPORTANTE: ampola com ponto de corte. Veja instruções abaixo:
Segure a ampola com o ponto de corte marcado no gargalo voltado para sua direção e quebre no sentido oposto (ver ilustração abaixo).



FERROPURUM® deve ser administrado por via intravenosa e nunca por via intramuscular, pois em função de seu elevado pH, pode ocorrer necrose do tecido muscular. Pode-se administrar a solução por infusão gota a gota, por injeção intravenosa lenta ou diretamente na linha do dialisador.

FERROPURUM® não é adequado para dose total de infusão (TDI), em que a dose total de ferro necessária, correspondendo à deficiência total de ferro do paciente, é administrada em uma infusão completa.

Antes da administração da primeira dose de FERROPURUM®, deve-se administrar uma dose teste. **Se alguma reação alérgica ou intolerância ocorrer durante a administração, a terapia deve ser imediatamente interrompida.**

Infusão intravenosa: FERROPURUM® deve preferencialmente ser administrado por infusão gota a gota, a fim de reduzir o risco de episódios hipotensivos e injeção paravenosa. O diluente deve ser exclusivamente soro fisiológico estéril, em uma diluição de 1 mL de sacarato de hidróxido férrico (20 mg de ferro) em 20 mL de solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v [5 mL (100 mg de ferro) em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% p/v até 25 mL (500 mg de ferro) em, no máximo, 500 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% p/v]. A diluição deve ser feita imediatamente antes da infusão e a solução deve ser administrada como segue:

Concentração de ferro	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
Velocidade mínima de infusão	15 min.	30 min.	1,5 h	2,5 h	3,5 h

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corporal, o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia deve ser respeitado, independentemente da dose total.
Antes da administração da primeira dose de FERROPURUM® em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 15 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro) em adultos e crianças com mais de 14 Kg e metade da dose média recomendada (1,5 mg de ferro/Kg) em crianças com menos de 14 Kg. É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reações adversas, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada.

Injeção intravenosa: FERROPURUM® pode ser administrado não diluído, por injeção intravenosa lenta a uma velocidade máxima de 1 mL por minuto (uma ampola com 5 mL, em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 mL (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.
Antes da administração da primeira dose de FERROPURUM® em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 1 a 2 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro) em adultos e crianças com mais de 14 Kg e metade da dose média recomendada (1,5 mg de ferro/Kg) em crianças com menos 14 Kg. É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reações adversas em um período de 15 minutos, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada. Deve-se ter cautela com o extravasamento paravenoso.

Injeção direta no dialisador: FERROPURUM® pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo as mesmas recomendações para injeção intravenosa ou infusão intravenosa.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
As reações adversas mais frequentemente reportadas nos estudos clínicos realizados com sacarato de hidróxido férrico foram: mudança temporária do paladar, hipotensão (queda de pressão), febre e calafrios, reações no local da injeção e náusea, ocorrendo em 0,5% a 1,5% dos pacientes. Reações anafilactoides (semelhantes à alergia) não graves ocorreram raramente.

De modo geral, reações anafilactoides são, potencialmente, as reações adversas mais graves que podem ocorrer.

Nos estudos clínicos, as seguintes reações adversas medicamentosas foram reportadas com relação temporal à administração de sacarato de hidróxido férrico, tendo pelo menos uma relação causal possível.

Distúrbios do sistema nervoso central
Reação comum (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alteração temporária do paladar (em particular, gosto metálico).
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça e tontura.
Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): parestesia (sensação de formigamento, picada ou queimadura não causada por estímulos externos), síncope (perda abrupta e temporária de consciência e da postura), perda de consciência e sensação de queimação.

Distúrbios cardiovasculares
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipotensão e colapso; taquicardia (aumento da frequência cardíaca) e palpitações.
Reação rara (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipertensão (aumento de pressão).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): broncoespasmo (estreitamento dos brônquios, causando dificuldade de respiração) e dispneia (falta de ar).

Distúrbios gastrointestinais
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido, urticária, rash, exantema (erupção cutânea) e eritema (lesões avermelhadas e salientes na pele).

Distúrbios musculoesqueléticos, dos tecidos conectivo e ósseos
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): câimbras musculares e mialgia (dores musculares).

Distúrbios gerais e no local da administração
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): febre, calafrios, rubor, dor e aperto no peito, flebite superficial (inflamação do vaso sanguíneo), queimação e inchaço.
Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): artralgia (dor nas articulações), edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), fadiga (cansaço), astenia (fraqueza), mal estar, sensação de calor e edema (inchaço).

Distúrbios do sistema imune
Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações anafilactoides.

Além destes, em relatos espontâneos, as seguintes reações adversas foram reportadas em casos isolados: nível de consciência reduzido, tontura, confusão, angioedema, inchaço de articulações, hiperidrose (suor excessivo), dor nas costas, bradicardia (queda de frequência cardíaca) e cromatúria (urina anormalmente corada).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Superdose pode ser tratada com medidas de suporte e, se requerido, um agente quelante para remoção do ferro. No caso de superdose, podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia (dor no estômago) e letargia. Em casos graves, as seguintes situações podem ser esperadas: hiperglicemia (aumento dos níveis de glicose no sangue), leucocitose (diminuição de glóbulos brancos no sangue), acidose metabólica (acidez excessiva no sangue), hipotensão, taquicardia, convulsão, câimbra e coma. De 12 a 48 horas após a administração, existe possibilidade da ocorrência de necrose tubular (lesão renal) e de células hepáticas (do fígado).
O tratamento da superdose deve ser iniciado com a administração de deferoxamina se os seguintes sinais e/ ou sintomas ocorrerem dentro de 6 horas após a superdose: vômito, diarreia, glicemia > 150 mg/dL e leucocitose importante > 15 x 10^9/L; se o paciente não estiver em choque, devem ser administrados 1-2 g de deferoxamina, por via intramuscular, a cada 4 - 12 horas. Se o paciente estiver em choque, uma dose inicial de 1 g de deferoxamina deve ser administrada por infusão intravenosa na velocidade máxima de infusão de 15 mg/kg de peso corporal, por hora. Em ambos os casos, a dose máxima de deferoxamina deve ser de 6 g a cada 24 horas em adultos. No caso de ocorrência de insuficiência renal, será necessária hemodiálise, uma vez que o complexo deferoxamina-ferro (ferrioxamina) é efetivamente eliminado pela diálise.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878
Reg. MS nº 1.1637.0138

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 - Cotia - SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, 84
CEP 05566-000 - São Paulo - SP
Indústria Brasileira

SAC 0800-7016399
sac@blau.com.br

QUALIDADE Blau

Venda sob prescrição médica
Uso restrito a hospitais

7003878-00

succinato de metoprolol

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

25 mg, 50 mg e 100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

succinato de metoprolol
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em blíster com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
succinato de metoprolol 25 mg
Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
succinato de metoprolol..... 23,75 mg*
*equivalente a 25 mg de tartarato de metoprolol
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido de liberação prolongada (hipromelose, celulose microcristalina, etilcelulose, hiprolose, macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearilfumarato de sódio, talco, dióxido de titânio, óleo vegetal hidrogenado, acetilcitrato de tributila, cloreto de metileno, álcool isopropílico e água purificada)

succinato de metoprolol 50 mg
Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
succinato de metoprolol.....47,50 mg*
*equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol
Excipientes q.s.p. .....1 comprimido revestido de liberação prolongada (hipromelose, celulose microcristalina, etilcelulose, hiprolose, macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearilfumarato de sódio, talco, dióxido de titânio, óleo vegetal hidrogenado, acetilcitrato de tributila, cloreto de metileno, álcool isopropílico e água purificada)

succinato de metoprolol 100 mg
Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
succinato de metoprolol..... 95mg*
*equivalente a 100 mg de tartarato de metoprolol
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido de liberação prolongada (hipromelose, celulose microcristalina, etilcelulose, hiprolose, macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearilfumarato de sódio, talco, dióxido de titânio, óleo vegetal hidrogenado, acetilcitrato de tributila, cloreto de metileno, álcool isopropílico e água purificada)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
O succinato de metoprolol é indicado para tratamento da hipertensão arterial (pressão alta) - redução da pressão arterial, da morbidade e do risco de mortalidade de origem cardiovascular e coronária (incluindo morte súbita); angina do peito; adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave: aumento da sobrevida, redução da hospitalização, melhora da função ventricular esquerda, melhora

na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e melhora na qualidade de vida; alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supraventricular; tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; alterações cardíacas funcionais com palpitações; prevenção de crises de enxaqueca.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O succinato de metoprolol pertence a uma classe de medicamentos chamada betabloqueadores, que age reduzindo o esforço do coração.

O succinato de metoprolol é um comprimido revestido de liberação prolongada, que libera o medicamento por um tempo controlado, assegurando um efeito por mais de 24 horas. Em geral, o início do efeito é observado dentro de algumas horas, mesmo em baixas doses de metoprolol. O efeito anti-hipertensivo máximo de qualquer faixa de dose de metoprolol será atingido após uma semana de terapia.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar o succinato de metoprolol nas seguintes situações: se tiver alergia ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores; bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável (ou seja, edema pulmonar [água no pulmão], hipoperfusão [baixa taxa de oxigênio nos órgãos do corpo] ou hipotensão [pressão baixa]), e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sino-atrial (a não ser que você faça uso de um marca-passo permanente), choque cardiogênico e arteriopatia periférica grave; o metoprolol não deve ser administrado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O succinato de metoprolol deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações: se estiver em tratamento para asma; se tiver uma alteração preexistente da condução A-V de grau moderado (condução do impulso elétrico entre átrio e ventrículo, fazendo com que o coração bata no ritmo correto); se desenvolver um aumento de bradicardia (diminuição na frequência dos batimentos do coração); se for portador de feocromocitoma (tipo de tumor, geralmente benigno, localizado na glândula suprarrenal).

O tratamento com succinato de metoprolol não deve ser interrompido abruptamente. Se houver necessidade de descontinuar o tratamento com succinato de metoprolol, recomenda-se que seja feito de forma gradual.

Antes de cirurgias, informe seu médico ou cirurgião-dentista que você está utilizando succinato de metoprolol.

O succinato de metoprolol não deve ser usado durante a gravidez ou lactação a menos que o seu uso seja considerado essencial. Os medicamentos da classe dos betabloqueadores podem causar danos ao feto ou parto prematuro.

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

Verifique a sua reação ao succinato de metoprolol antes de dirigir veículos e operar máquinas porque, ocasionalmente, podem ocorrer tontura ou fadiga (cansaço).

Este medicamento pode causar *doping*.

Interações medicamentosas

O succinato de metoprolol deve ser utilizado com cuidado em pacientes que estão tomando os seguintes medicamentos: antiarrítmicos (quinidina e amiodarona), anti-histamínicos, antagonistas dos receptores de histamina-2, antidepressivos, antipsicóticos, inibidores da COX-2, rifampicina, hidralazina, bloqueadores

ganglionares simpáticos, outros betabloqueadores (inclusive colírios), inibidores da MAO (monoaminoxidase), antagonistas do cálcio (verapamil e diltiazem), anestésicos inalatórios, indometacina, outros inibidores da prostaglandina sintetase, adrenalina.
Se você estiver tomando succinato de metoprolol e clonidina concomitantemente, não interrompa o tratamento de um desses medicamentos sem consultar o seu médico.
O álcool, quando utilizado com succinato de metoprolol, pode aumentar as concentrações de metoprolol no sangue e assim, aumentar os efeitos do medicamento.
Se você estiver tomando hipoglicemiantes (medicamentos para diabetes por via oral), seu médico pode precisar ajustar a dose.
Interferências com exames laboratoriais: o uso de succinato de metoprolol pode apresentar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (LDH).
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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).
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
O succinato de metoprolol 25 mg: comprimidos revestidos de cor branca a quase branca, de forma ovalada, sulcado em um dos lados gravado a letra "M" e "1". Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.
O succinato de metoprolol 50 mg: comprimidos revestidos de cor branca a quase branca, de forma arredondada, sulcado em um dos lados gravado a letra "M" e "2". O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.
O succinato de metoprolol 100 mg: comprimidos revestidos de cor branca a quase branca, de forma arredondada, sulcado em um dos lados gravado a letra "M" e "3". O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.
Os comprimidos e as partes divididas não devem ser mastigados ou amassados.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O succinato de metoprolol deve ser administrado em dose única diária por via oral, com líquido, podendo ser ingerido com as refeições ou com o estômago vazio.
Hipertensão: a dosagem recomendada para pacientes com hipertensão leve à moderada é 50 mg de succinato de metoprolol uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem a 50 mg, a dose pode ser aumentada para 100 a 200 mg uma vez ao dia e/ou combinada com outros agentes anti-hipertensivos.
O tratamento anti-hipertensivo de longa duração com doses diárias de 100-200 mg de metoprolol tem demonstrado reduzir a mortalidade total incluindo morte cardiovascular súbita, acidente vascular cerebral e eventos coronarianos em pacientes hipertensos.
Angina do peito: a dosagem recomendada é 100-200 mg de succinato de metoprolol uma vez ao dia. Se necessário, succinato de metoprolol pode ser combinado com outros agentes antianginosos.
Insuficiência cardíaca crônica: a dose de succinato de metoprolol deve ser ajustada individualmente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estabilizados com outro tratamento de insuficiência cardíaca. Uma dose inicial recomendada durante as duas primeiras semanas é um comprimido de 25 mg uma vez ao

dia. Recomenda-se que os pacientes com classes funcionais III-IV de NYHA comecem com meio comprimido de 25 mg uma vez ao dia, na primeira semana. Recomenda-se que a dose seja dobrada a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou até a dose máxima tolerada). Durante o tratamento à longo prazo, o objetivo deve ser atingir a dose de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou a dose máxima tolerada).
Em cada nível posológico, o paciente deve ser avaliado cuidadosamente no que se refere à tolerabilidade. Em caso de hipotensão, pode ser necessário reduzir a medicação concomitante. A hipotensão inicial não significa necessariamente que a dose não possa ser tolerada no tratamento crônico, mas o paciente deve ser mantido com a menor dose, até se estabilizar.
Arritmias cardíacas (alterações anormais da frequência dos batimentos do coração): a dosagem recomendada é de 100-200 mg de succinato de metoprolol uma vez ao dia.
Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio: foi demonstrado que o tratamento à longo prazo com o metoprolol em doses de 200 mg, administrados uma vez ao dia, reduz o risco de morte (incluindo morte súbita) e reduz o risco de reinfarto (também em pacientes com diabetes *mellitus*).
Alterações cardíacas funcionais com palpitações: a dosagem recomendada é 100 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg.
Profilaxia da enxaqueca: a dosagem recomendada é 100-200 mg uma vez ao dia.
Crianças: há experiência limitada do tratamento de crianças com succinato de metoprolol.

Insuficiência hepática (funcionamento anormal do fígado): normalmente, não é necessário ajuste de dose em pacientes com cirrose hepática, porque o metoprolol tem uma baixa taxa de ligação proteica (5%-10%). Quando há sinais de sério comprometimento da função hepática (por exemplo, pacientes submetidos à cirurgia de derivação), deve-se considerar uma redução da dose.
Insuficiência renal (funcionamento anormal dos rins): não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.
Idosos: não é necessário ajuste de dose.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser esmagado ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar o comprimido de succinato de metoprolol, você deverá tomar apenas a próxima dose programada. **Não dobre a dose.** O seu médico poderá orientá-lo sobre a melhor conduta no caso de esquecimento de dose para o seu caso em particular.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

- **Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento):** fadiga e astenia (fraqueza).
- **Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** bradicardia, alterações posturais na pressão (muito raramente com desmaio), mãos e pés frios, palpitações, vertigem, dor de cabeça, enjoo, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre e dispneia de esforço (dificuldades respiratórias ao esforço).
- **Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** piora dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema (inchaço), dor precordial (dor no peito), hipotensão, parestesia (formigamento), cãibras musculares, vômitos, ganho de peso, depressão,

dificuldade de concentração, sonolência ou insônia, pesadelos, broncoespasmo (chiado no peito), erupção cutânea (na forma de urticária psoriasiforme e lesões cutâneas distróficas) e aumento do suor.

- **Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** alterações da condução cardíaca, arritmias cardíacas (batimentos irregulares do coração), boca seca, alterações de testes da função hepática, nervosismo, ansiedade, impotência/disfunção sexual, rinite, distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos, conjuntivite e perda de cabelo.
- **Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** gangrena (em pacientes com alterações de circulação periféricas graves preexistentes), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) com ou sem aparecimento de hematomas), agranulocitose (diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (granulócitos) no sangue), púrpura trombocitopênica (doença sanguínea adquirida caracterizada pela trombocitopenia), hepatite, artralgia (dor nas articulações), amnésia/comprometimento da memória, confusão, alucinações, zumbido, distúrbios do paladar, sensibilidade à luz e piora da psoríase.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas: hipotensão, insuficiência cardíaca aguda, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução cardíaca e broncoespasmo

Tratamento: deve ser realizado em local com medidas de atendimento, monitoramento e supervisão adequados.

Em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita, você deve imediatamente entrar em contato com o seu médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0630

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
FTO Unit III, Survey No.41,
Bachupally Village, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
500 090 - Telangana State - Índia

Importado por:

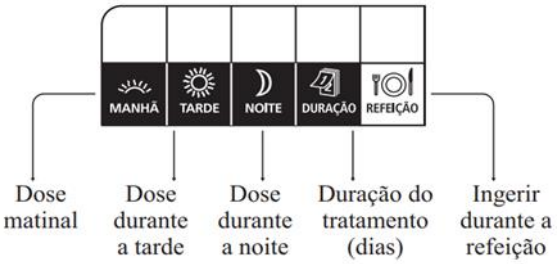
PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Veja como utilizar a tabela posológica:
No quadro com os pictogramas que aparece na embalagem, você ou seu farmacêutico anotam a prescrição do seu médico quanto as doses do medicamento, duração do tratamento e outras observações importantes.



SUCCINATO DE METOPROLOL

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/08/2021	Não se aplica	**Bula VP** APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS **Bula VPS** APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg e 100 mg.
0953596/21-9	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2021	11/03/2021	**Bula VPS** 9. Reações adversas	VP / VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 25 mg e 50 mg.
1129446/20-9	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/04/2020	14/04/2020	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão do medicamento de referência aprovada em 04/04/2018.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 25 mg e 50 mg.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: succinato de metoprolol

Nome da Empresa Detentora do Registro	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	02.501.297/0001-02	**Autorização**	1.04.107-5
Processo	25351.711344/2019-15	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	09/03/2020
Nome Comercial	succinato de metoprolol	**Registro**	141070630	**Vencimento do registro**	03/2030
Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL			**Medicamento de referência**	SELOZOK
Classe Terapêutica	BETABLOQUEADORES SIMPLES			**ATC**	BETABLOQUEADORES SIMPLES
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 20 ATIVA	1410706300015	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 50cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 ATIVA	1410706300023	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 50cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 ATIVA	1410706300031	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 50cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

4	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 100 ATIVA	1410706300041	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 50cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 120 ATIVA	1410706300058	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 50cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1410706300066	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1410706300074	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 20 ATIVA	1410706300082	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 60cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 ATIVA	1410706300090	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 60cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 **ATIVA**	1410706300104	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 60cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 100 ATIVA	1410706300112	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 60cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 120 ATIVA	1410706300120	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 60cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 33mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1410706300139	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1410706300147	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
15	100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 20 **ATIVA**	1410706300155	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 100cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 38mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 ATIVA	1410706300163	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 100cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 38mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 ATIVA	1410706300171	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 100cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 38mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 100 ATIVA	1410706300181	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 100cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 38mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 120 ATIVA	1410706300198	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco de plástico opaco (frasco de plástico PEAD 100cc com enchimento de algodão purificado e tampa de plástico resistente 38mm) • Secundária - Cartucho (Cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1410706300201	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1410706300211	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1410706300228	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
23	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1410706300236	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses
Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1410706300244	Comprimido Revestido de Liberação Prolongada	09/03/2020	24 meses
Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				

Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED FTO - UNIT 3 **Endereço:** SURVEY, N° 41 BACHUPALLY VILLAGE, BACHUPALLY MANDAL, MEDCHAL MALKAJGIRI DISTRICT, TELANGANA STATE - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

CORTISONAL®

(acetato de hidrocortisona)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Creme dermatológico

10 mg/g

CORTISONAL®

acetato de hidrocortisona

Creme dermatológico

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Creme dermatológico 10 mg/g: embalagem contendo bisnaga de 20 g.

USO TÓPICO (NÃO OFTÁLMICO)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada grama contém:
acetato de hidrocortisona.....11,2 mg*
*equivalente a 10 mg de hidrocortisona.
Excipientes: cera emulsificante, ácido esteárico, miristato de isopropila, dimeticona, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, propilenoglicol e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Todas as dermatoses inflamatórias e alérgicas que respondem à corticoterapia tópica como: dermatite seborreica; eczema de contato, numular, disidrótico, microbiano, eczema atópico (infantil, endógeno, neurodermite); eczema perianal; eczema de estase (não aplicar o medicamento diretamente sobre a zona ulcerada, aberta); eritema solar, queimadura de 1º grau e picadas de inseto.
CORTISONAL (acetato de hidrocortisona) não é adequado para o tratamento de rosácea e dermatite perioral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O acetato de hidrocortisona é um adrenocorticoide não fluorado de potência baixa.
Os corticosteroides estimulam a síntese proteica de várias enzimas inibitórias, responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios dos adrenocorticoides tópicos. Esses efeitos anti-inflamatórios incluem inibição do processo inicial tais como edema, deposição de fibrina, dilatação vascular, migração e atividades fagocitárias. Processos tardios, como a deposição de colágeno e a formação de queloide, também são inibidos pelos adrenocorticoides.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O acetato de hidrocortisona é um adrenocorticoide não fluorado de potência baixa.
Os corticosteroides difundem-se através das membranas celulares e formam complexos com receptores citoplasmáticos específicos. Estes complexos entram no núcleo celular, ligam-se ao DNA (cromatina) e estimulam a transcrição do RNA-mensageiro e subsequente síntese proteica de várias enzimas inibitórias, responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios dos adrenocorticoides tópicos.
Esses efeitos anti-inflamatórios incluem inibição do processo inicial tais como edema, deposição de fibrina, dilatação vascular, migração e atividades fagocitárias. Processos tardios, como a deposição de colágeno e a formação de queloide, também são inibidos pelos adrenocorticoides.

Farmacocinética
A resposta inicial ocorre em 7 dias. Os fatores que aumentam a absorção percutânea incluem: grau de inflamação da pele, uso oclusivo, tipo de veículo e concentração do produto.
A hidrocortisona é metabolizada no tecido em componentes biologicamente inativos, incluindo os glicuronídios e sulfatos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
CORTISONAL (acetato de hidrocortisona) não deve ser utilizado na presença de processos tuberculosos ou sifilíticos na área a ser tratada, doenças causadas por vírus (por exemplo, varicela, herpes zoster), rosácea, dermatite perioral, reações após aplicação de vacinas na área a ser tratada, hipersensibilidade ao princípio ativo (acetato de hidrocortisona) ou a qualquer um dos componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso de terapia específica adicional é necessário no caso de doenças cutâneas infeccionadas por bactérias e/ou por fungos.
Em caso de ressecamento excessivo da pele durante o uso do produto, consulte seu médico.
CORTISONAL (acetato de hidrocortisona) não é adequado para uso oftálmico. Quando o produto for aplicado na face deve-se ter cuidado para que não entre em contato com os olhos.
Em lactentes e crianças abaixo de 4 anos, o tratamento não deve prolongar-se por mais de 3 semanas, especialmente nas zonas cobertas por fraldas.
A exemplo do que ocorre com os corticosteroides sistêmicos, também é possivel verificar a ocorrência de glaucoma em usuários de corticosteroides tópicos, por exemplo após administração de doses elevadas ou em áreas extensas por período prolongado, uso de técnica oclusiva ou aplicação sobre a pele ao redor dos olhos.

Gravidez e lactação
Estudos com glicocorticoides, realizados em animais, mostraram toxicidade reprodutiva.
Estudos epidemiológicos sugerem que poderia haver aumento do risco de fissuras labiais em recém-nascidos de mulheres que foram tratadas com glicocorticoides sistêmicos durante o primeiro trimestre de gravidez. Fissuras labiais são alterações raras e, se for considerado que os glicocorticoides sistêmicos são teratogênicos, eles podem ser responsáveis pelo aumento de um ou dois

casos/1.000 mulheres tratadas durante a gravidez. Dados sobre o uso de glicocorticoides tópicos durante a gravidez são insuficientes, no entanto, pode-se esperar baixo risco uma vez que a disponibilidade sistêmica de glicocorticoides aplicados topicamente é muito baixa.
Como regra geral, preparações tópicas contendo corticoides não devem ser utilizadas durante o primeiro trimestre de gravidez. As indicações clínicas para o tratamento com CORTISONAL (acetato de hidrocortisona) devem ser cuidadosamente avaliadas, considerando-se os riscos/benefícios para a gestante ou a lactante. Em especial, deve-se evitar o uso prolongado ou em área extensa.
Lactantes não devem utlizar o produto nas mamas.

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

Idosos
Não foram realizadas investigações especiais em indivíduos idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Evitar calor excessivo (temperatura superior a 40°C); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 36 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: creme de cor 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
Salvo recomendação médica em contrário, aplicar uma camada fina de CORTISONAL (acetato de hidrocortisona) 2 a 3 vezes por dia, sob ligeira fricção; após melhora do quadro clínico, uma aplicação por dia é suficiente na maioria dos casos.
Em lactentes e crianças abaixo de 4 anos, o tratamento não deve prolongar-se por mais de 3 semanas, especialmente nas zonas cobertas por fraldas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Sintomas locais como prurido, ardor, eritema ou vesiculação podem ocorrer em casos isolados durante o tratamento com CORTISONAL (acetato de hidrocortisona).
Quando preparações tópicas contendo corticoide são utilizadas em áreas extensas do corpo (aproximadamente 10% ou mais) ou por períodos prolongados (mais de 4 semanas), bem como em caso de curativos oclusivos ou de regiões naturalmente úmidas e ocluídas, podem ocorrer sintomas locais, tais como atrofia da pele, telangiectasia, estrias, alterações cutâneas acneiformes e efeitos sistêmicos do corticoide devido à absorção. Em casos raros, podem ocorrer foliculite, hipertricose, dermatite perioral e reações alérgicas cutâneas a qualquer um dos componentes do produto.
Não se podem excluir reações adversas em recém-nascidos cujas mães tenham sido tratadas em áreas extensas ou por período prolongado durante a gestação ou amamentação (por exemplo, redução da função adrenocortical, quando aplicado durante as últimas semanas de gravidez).

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.

10. SUPERDOSE
Resultados de estudos de toxicidade aguda com outros corticosteroides não indicaram qualquer risco de intoxicação aguda após uma única aplicação tópica de uma superdose (aplicação em área extensa sob condições favoráveis de absorção) ou após ingestão oral inadvertida.

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

Registro MS – 1.0497.0020

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP - CEP: 06900-000
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, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981.0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



CORTISONAL®

(succinato sódico de hidrocortisona)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Pó para solução injetável

100 mg e 500 mg

CORTISONAL®

succinato sódico de hidrocortisona

Pó para solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Pó para solução injetável 100 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.
Pó para solução injetável 500 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO ENDOVENOSO OU INTRAMUSCULAR (EV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 100 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona ..... 134 mg *
*equivalente a 100 mg de hidrocortisona base
Excipiente: fosfato de sódio monobásico

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona ..... 670 mg *
*equivalente a 500 mg de hidrocortisona base
Excipiente: fosfato de sódio monobásico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CORTISONAL é indicado para o tratamento de:
- doenças endócrinas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária, insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (cirurgias, infecções, trabalho de parto) e crise tireotóxica;
- doenças reumatológicas e autoimunes;
- anafilaxia;
- asma;
- choque séptico;
- colite ulcerativa;
- enxaqueca;
- pós-cirurgia cardíaca;
- pré-infusão de infliximabe;
- pacientes politraumatizados;
- maturação do pulmão fetal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Insuficiência suprarrenal aguda
Bouillon, em uma revisão sobre a insuficiência suprarrenal aguda, menciona que o tratamento da crise adrenal é relativamente direto, consistindo de reposição hidroeletrolítica e de hidrocortisona. Após a confirmação do diagnóstico, a reposição deve ser instituída por via endovenosa ou intramuscular, nas doses de 150 a 300 mg ao dia durante 2 ou 3 dias, até a recuperação clínica completa. Nesta dose, considerada uma dose fisiológica de estresse, a hidrocortisona exerce efeitos mineralocorticoides, pela ativação direta do receptor de mineralocorticoide e, por essa razão, não é necessária terapia mineralocorticoide adicional. [1]
Falorni e colaboradores publicaram recentemente uma atualização sobre a terapia da insuficiência suprarrenal, chamando a atenção para o fato das suprarrenais serem glândulas ativadas durante o estresse para aumentar a secreção de cortisol. Por isso, as doses de reposição de glicocorticoides devem ser aumentadas em situações de infecções, traumas ou intervenções cirúrgicas. [2]

Choque séptico
Nos anos 1990, três estudos pequenos demonstraram que, em comparação ao placebo, baixas doses de hidrocortisona (por exemplo, 200 a 400 mg) em pacientes com choque séptico resultavam em reversão mais rápida do choque (retirada de drogas vasopressoras); esses estudos estimularam a realização de estudos clínicos randomizados maiores. No primeiro estudo, multicêntrico e duplo-cego realizado na França, 300 pacientes com choque séptico dependente de drogas vasopressoras foram randomizados para receber placebo ou hidrocortisona (50 mg endovenosa a cada 6 horas) mais fludrocortisona (50 µg por via enteral uma vez ao dia). Com base em um teste de estímulo com ACTH, os pacientes foram classificados como tendo uma reserva suprarrenal adequada (aumento máximo do cortisol > 9 µg/dL) ou inadequada (aumento máximo do cortisol ≤ 9 µg/dL). Considerando todos os pacientes, a hidrocortisona reduziu a mortalidade em 28 dias (55% *versus* 61%). Entre os pacientes com reserva suprarrenal inadequada, a hidrocortisona diminuiu a mortalidade em 28 dias (53% *versus* 63%), a mortalidade na unidade de terapia intensiva (58% *versus* 70%) e a mortalidade hospitalar (61% *versus* 72%).
No segundo estudo (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*, CORTICUS) multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 499 pacientes com choque séptico foram tratados com hidrocortisona (50 mg) ou placebo endovenoso a cada 6 horas durante 5 dias, seguidos por um regime de retirada gradual. Os pacientes foram novamente classificados como tendo uma reserva suprarrenal adequada ou inadequada. A administração de hidrocortisona não melhorou a mortalidade em 28 dias (35% *versus* 32% no grupo placebo), mas determinou uma reversão mais rápida do choque em todos os pacientes (3,3 *versus* 5,8 dias no grupo placebo).
Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate® recomenda o uso de glicocorticoide, especificamente da hidrocortisona, no tratamento do choque séptico refratário, na dose de 200 a 300 mg por dia, por via endovenosa, em doses divididas (50 mg a cada 6 horas ou 100 mg a cada 8 horas), sem a adição de fludrocortisona, uma vez que a hidrocortisona isoladamente já apresenta efeito mineralocorticoide suficiente. A duração recomendada é de 5 a 7 dias e o regime de retirada depende da resposta clínica, por exemplo, uma retirada rápida pode ser realizada após a retirada das drogas vasopressoras ou uma retirada mais

lenta pode ser preferida se houver uma indicação coexistente, como, por exemplo, um quadro de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). [3]
Uma meta-análise publicada no JAMA examinou os benefícios e os riscos do tratamento com glicocorticoide no tratamento do choque séptico. De forma geral, os glicocorticoides não afetaram a mortalidade por todas as causas em 28 dias, no entanto, uma meta-análise de um subgrupo de 12 estudos que investigaram o uso prolongado de baixas doses de glicocorticoides sugeriu um efeito favorável na mortalidade por todas as causas. De acordo com esses achados, os glicocorticoides devem ser considerados na dose diária de 200 a 300 mg de hidrocortisona (ou equivalente) como *bolus* endovenoso ou infusão contínua. Os autores sugerem que o tratamento seja administrado por pelo menos 100 horas em adultos com choque séptico dependente de droga vasopressora. [4]

Anafilaxia
A efetividade da administração de glicocorticoides na anafilaxia nunca foi determinada em estudos clínicos placebo-controlados. No entanto, sua utilidade em outras doenças alérgicas levou à incorporação desses medicamentos ao tratamento da anafilaxia. Uma vez que o início de ação dos glicocorticoides não é imediato, eles não são úteis no manejo do estágio agudo, mas sugere-se que sua utilização possa prevenir a reação bifásica, razão pela qual os algoritmos de tratamento de anafilaxia recomendam a utilização de glicocorticoides no manejo desta condição clínica. [5]
Como se pode observar nas Diretrizes do Grupo de Trabalho do Conselho de Ressuscitação (*Working Group of the Resuscitation Council*, um grupo de especialistas britânicos dedicados ao estudo e à educação de profissionais de saúde e do público leigo sobre métodos apropriados de ressuscitação), a hidrocortisona é um dos glicocorticoides que pode ser usado no tratamento da anafilaxia. [6]

Crise tireotóxica
O regime terapêutico consiste tipicamente de múltiplas medicações, cada uma delas com um mecanismo de ação diferente: um beta bloqueador para controle dos sintomas e sinais induzidos pelo tônus adrenérgico aumentado; uma tionamida (propiotiouracil ou metimazol) para bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos; uma solução de iodo para bloquear a liberação dos hormônios tireoidianos; um contraste iodado (se disponível) para inibir a conversão periférica de T4 para T3 e glicocorticoides para reduzir a conversão de T4 para T3, promover estabilidade vasomotora e, possivelmente, tratar uma insuficiência suprarrenal relativa. Adicionalmente, os glicocorticoides podem ter um efeito direto sobre o processo autoimune subjacente se a crise tireotóxica for devida à doença de Graves.
O uso de glicocorticoides no tratamento da crise tireotóxica melhorou os resultados do tratamento em pelo menos uma série de pacientes e, por isso, recomenda-se a administração de hidrocortisona 100 mg a cada 8 horas por via endovenosa no tratamento dessa emergência clínica. [7]

Asma
Krishnan e colaboradores sumarizaram o estado do conhecimento sobre o uso de glicocorticoides em pacientes com asma aguda, revisando sistematicamente a Biblioteca Cochrane e estudos clínicos adicionais publicados em língua inglesa de 1966 a 2007.
Os achados desta revisão sugerem que a terapia com glicocorticoides sistêmicos acelera a resolução dos sintomas de asma aguda e reduz o risco de recorrência. Não há evidencias de que doses superiores às doses-padrão sejam benéficas. Regimes de glicocorticoides orais e endovenosos ou intramusculares e orais foram similarmente efetivos. A hidrocortisona na dose de 250-500 mg por via endovenosa em dose diária única é uma das opções de glicocorticoides a serem utilizados no tratamento da asma aguda em pacientes adultos. [8]
Em um artigo publicado no ano de 2010, a Sociedade Torácica Canadense resumiu as mensagens-chave para o tratamento não ventilatório da asma aguda a partir de uma ampla pesquisa no site PubMed, igual àquela usada pelo *Global Initiative for Asthma group*, além da pesquisa em outras bases de dados, como a Biblioteca Cochrane e a EMBASE, por exemplo. A hidrocortisona na dose de 250 ou 500 mg por via endovenosa é recomendada no tratamento da asma grave. [9]

Doenças reumatológicas
Os glicocorticoides são a pedra fundamental das doenças reumatológicas há muitas décadas e existem informações detalhadas sobre a capacidade dessa classe de medicamentos de retardar a progressão do dano articular na artrite reumatoide. Os glicocorticoides também são utilizados, frequentemente em doses maiores, no tratamento de outras doenças reumatológicas, como a polimialgia, o lúpus eritematoso sistêmico e as vasculites.
Recentemente, o EULAR (*The European League Against Rheumatism*) elaborou recomendações para o manejo de doses médias a altas de glicocorticoides (equivalentes a doses > 7,5 mg, mas ≤ 100 mg de prednisona ao dia) no tratamento de doenças reumatológicas. Seu objetivo foi formular 10 recomendações sobre o manejo de doses médias e elevadas de glicocorticoides pela identificação e análise crítica de estudos disponíveis na literatura.
No item que abordou o manejo da supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal induzido pelo tratamento com glicocorticoides, os especialistas chamaram a atenção para o risco de insuficiência suprarrenal naqueles pacientes nos quais o uso dos glicocorticoides é interrompido abruptamente e em situações de estresse agudo e que, portanto, vão necessitar de suplementação de glicocorticoides no período do estresse. Embora a susceptibilidade à supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal possa variar de uma pessoa para outra, ela deve ser esperada em pacientes que recebem o equivalente a doses de prednisolona > 7,5 mg por um período maior que 3 semanas. Por isso, recomenda-se a reposição adequada de glicocorticoides em pacientes recebendo doses médias e elevadas de glicocorticoides expostos a intercorrências agudas. A recomendação é que o médico deste paciente opte pelo aumento da dose do glicocorticoide que o paciente estiver fazendo uso, ou então que ele troque o glicocorticoide administrado por via oral pela hidrocortisona endovenosa, iniciada, por exemplo, na dose de 25 mg, 2 vezes ao dia, para pacientes recebendo 10 mg de prednisolona por dia, ou 50 mg, 3 vezes ao dia, para aqueles pacientes que recebem doses mais elevadas de glicocorticoides. [10]

Hepatite autoimune
Segundo as Diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, elaborada com base em evidências publicadas (incluindo da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado, AASLD), o tratamento inicial da hepatite autoimune deve ser feito com prednisolona (inicialmente na dose de 30 mg/dia, com redução para 10 mg/dia ao longo de 4 semanas) mais azatioprina (1 mg/kg/dia).
Em 80 a 90% dos pacientes com doença moderada a grave, as concentrações séricas de aminotransferases caem após o início do tratamento, geralmente em aproximadamente 2 semanas. Em pacientes que não respondem ou respondem muito lentamente e não apresentam falência hepática, a prednisolona pode ser aumentada para 60 mg/dia e a azatioprina para 2 mg/kg/dia, se tolerado.
As diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia recomendam que, se existir a possibilidade de não adesão à terapia ou de mal absorção, o paciente deve ser internado e tratado com GC parenterais, como a hidrocortisona endovenosa ou a metilprednisolona. [11]

Colite ulcerativa grave
A terapia inicial dos pacientes com colite ulcerativa grave deve incluir glicocorticoides orais e a terapia combinada de altas doses orais de ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), por exemplo, mesalamina. Aqueles pacientes que apresentam febre e leucocitose devem receber antibióticos e pacientes desnutridos devem receber suporte nutricional.
Os pacientes que continuam a apresentar sintomas apesar das doses ótimas de glicocorticoides e altas doses de 5-ASA devem ser hospitalizados para receber reposição hidroeletrolítica e glicocorticoides endovenosos, que incluem a prednisolona (30 mg a cada 12 horas), a metilprednisolona (16 a 20 mg a cada 8 horas) ou a hidrocortisona (100 mg a cada 8 horas). [12]

Status enxaquecoso
A Academia Americana de Neurologia estabeleceu Diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da enxaqueca. Na seção sobre o tratamento agudo, está descrito o seguinte grupo de medicamentos:
- outros medicamentos: neste grupo, são incluídos o isometepteno e combinações de agentes contendo isometepteno como opções de tratamento para pacientes com cefaleia leve a moderada e os glicocorticoides (a dexametasona e a hidrocortisona) para o tratamento do status enxaquecoso. [13]

Prevenção de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca
Os glicocorticoides são potentes inibidores da cascata inflamatória e limitam o aumento de interleucina (IL)-6 (IL-6), IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), PCR e espécies reativas de oxigênio após circulação extracorpórea. Este efeito anti-inflamatório é associado com redução na lesão renal, melhora da função miocárdica e aumento do número de dias sem uso de ventiladores, com uma redução na duração da internação em unidades de terapia intensiva. Por isso, sugere-se que por inibirem a resposta pró-inflamatória após realização de circulação extracorpórea, a administração de glicocorticoides no período peri-operatório poderia diminuir a incidência de fibrilação atrial pós cirúrgica.
Marik e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar o papel dos glicocorticoides na prevenção da fibrilação atrial em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Para tanto, coletaram dados relativos ao delineamento experimental, tipo de estudo e de cirurgia, regime de dose de glicocorticoides e a incidência de fibrilação atrial nas primeiras 72 horas após o procedimento cirúrgico. A dose acumulada de glicocorticoide foi classificada como baixa (< 200 mg/dia), moderada (200-1.000 mg/dia), alta (1.001-10.000 mg/dia) ou muito alta (10.000 mg/dia) de equivalentes de hidrocortisona.
Um total de 7 estudos relevantes que incluíram 1.046 pacientes foram identificados, nos quais diferentes regimes de glicocorticoides foram usados, com doses cumulativas variando de 160 a 21.000 mg de equivalentes de hidrocortisona. De modo geral, o uso de glicocorticoides associou-se a uma redução significante no risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica, com uma *odds ratio* (OR) de 0,42, um intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,27 - 0,68 e um valor de P = 0,0004. Com a exclusão de doses baixas e doses muito altas, o efeito do tratamento ficou altamente significante (OR de 0,32; IC 95% 0,21 - 0.50; P < 0,00001). Não foram observadas complicações associadas ao uso de glicocorticoides.
O resultado desta meta-análise sugere que o uso de glicocorticoides no período peri-operatório reduz o risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica em uma magnitude maior que 50%, com ou sem o uso concomitante de betabloqueadores. No entanto, o efeito parece dependente do regime de dose utilizado, uma vez que tanto doses muito altas quanto baixas de glicocorticoides foram inefetivas, ao contrário de doses moderadas e altas, que foram efetivas. Assim, doses cumulativas menores que 200 mg de hidrocortisona são insuficientes para suprimir adequadamente a resposta inflamatória sistêmica associada à cirurgia cardíaca. Por outro lado, doses muito elevadas de glicocorticoides podem ter efeitos deletérios, talvez por alterarem os fosfolípides da membrana e assim, afetarem o fluxo de potássio através da membrana celular e promoverem arritmias. Já se demonstrou que altas doses de metilprednisolona associam-se ao aparecimento de fibrilação atrial. Desta forma, o efeito pró-arritmogênico de doses muito elevadas de glicocorticoides pode anular os efeitos benéficos anti-inflamatórios.
Os autores concluíram que doses moderadas de glicocorticoides (entre 200-1.000 mg/dia de hidrocortisona) devem ser consideradas para a prevenção de fibrilação atrial em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca. [14]

Trauma múltiplo
A administração de doses de hidrocortisona para melhorar a resposta ao estresse em pacientes com choque séptico com insuficiência suprarrenal relativa (associada à doença crítica) está razoavelmente bem estabelecida. Além disso, uma resposta inflamatória persistente foi preditiva de infecção hospitalar em pacientes com trauma e a insuficiência suprarrenal relacionada ao trauma também se correlacionou com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Tem se sugerido que a hidrocortisona atenua a resposta inflamatória acentuada, restaurando uma resposta imunológica adequada sem causar imunossupressão. Por essa razão, Roquilly e colaboradores postularam que o tratamento de pacientes com traumas com doses de hidrocortisona que melhoram a resposta ao estresse poderia diminuir a prevalência de pneumonia adquirida no hospital, que é a primeira causa de infecção nesses pacientes e realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado denominado HYPOLYTE (*Hydrocortisone Polytraumatise*). Um total de 150 pacientes com trauma grave e para os quais se esperava a necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas foi incluído em 7 unidades de terapia intensiva na França e os pacientes foram randomizados para receber a infusão contínua endovenosa de hidrocortisona (200 mg/dia durante 5 dias, seguida por 100 mg no 6º dia e 50 mg no 7º dia) ou placebo. Pacientes com insuficiência suprarrenal prévia ou fazendo uso de glicocorticoides nos 6 meses anteriores a inclusão foram excluídos.
A infusão da droga em estudo (succinato sódico de hidrocortisona ou placebo) se iniciou dentro de 36 horas do trauma, imediatamente após a realização de um teste de estímulo com ACTH. A insuficiência de glicocorticoides foi definida em vigência de uma concentração de cortisol basal < 15 μg/dL ou de um incremento máximo na concentração de cortisol < 9 μg/dL após 60 minutos da injeção de ACTH. O tratamento era interrompido naqueles pacientes que apresentavam uma resposta de cortisol apropriada. O desfecho principal do estudo foi pneumonia adquirida no hospital em 28 dias e os desfechos secundários incluíram a duração da ventilação mecânica, hiponatremia e mortalidade.
A análise com intenção de tratamento (ITT) incluiu 149 pacientes e a análise ITT modificada incluiu apenas 113 pacientes com insuficiência suprarrenal. Na análise ITT 35,6% dos pacientes tratados com hidrocortisona e 51,3% dos pacientes tratados com placebo desenvolveram pneumonia hospitalar em 28 dias (RR 0,51; IC 95% 0,30 - 0,83; P= 0,007). Na análise ITT modificada, a frequência de pneumonia hospitalar em 28 dias foi 35,7% e 54,4%, respectivamente (RR 0,47; IC 95% 0,25 – 0,86; P= 0,01). Também foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos nos desfechos secundários, em favor do succinato sódico de hidrocortisona, exceto para a mortalidade, que não alcançou diferença significante entre os dois grupos. Entre os pacientes com insuficiência suprarrenal, a norepinefrina foi suspensa mais cedo no grupo recebendo a hidrocortisona que naquele recebendo placebo, possivelmente porque a hidrocortisona eleva a pressão arterial, aumenta o tônus vascular e aumenta a reatividade endotelial aos vasopressores.

Os autores concluíram que uma dose fisiológica de estresse de hidrocortisona durante 7 dias associou-se a uma redução na taxa de pneumonia hospitalar em 28 dias, juntamente com uma diminuição na necessidade de ventilação mecânica e na duração de internação na unidade de terapia intensiva em pacientes com múltiplos traumas. [15]

Pré-infusão infliximabe

O infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico (parte murino e parte humano) direcionado contra o TNF-α representou um importante avanço no tratamento da Doença de Crohn refratária ao tratamento.

Como a imunogenicidade poderia ser um problema na utilização do infliximabe no longo prazo, Farrell e colaboradores avaliaram a relação entre anticorpos anti-infliximabe e a perda de resposta à terapia, assim como a frequência de reações infusionais, em um estudo clínico no qual a hidrocortisona foi utilizada como pré-medicação antes da infusão de infliximabe.

Inicialmente, os autores avaliaram prospectivamente a resposta clínica, os eventos adversos e os títulos de anticorpos anti-infliximabe em 53 pacientes consecutivos com Doença de Crohn que receberam 199 infusões de infliximabe (5 mg/kg). A seguir, 80 pacientes com Doença de Crohn foram randomizados para receber hidrocortisona endovenosa na dose de 200 mg ou placebo imediatamente antes da primeira infusão e das infusões subsequentes. O desfecho primário foi a redução nos títulos medianos de anticorpos anti-infliximabe na semana 16. A análise foi realizada por intenção de tratamento (ITT).

Dezenove dos 53 pacientes iniciais (36%) desenvolveram anticorpos anti-infliximabe, incluindo os 7 pacientes que apresentaram reações infusionais sérias. Onze de 15 pacientes (73%) que perderam a resposta inicial apresentavam anticorpos positivos em comparação a nenhum dentre 21 pacientes que continuaram a responder ao infliximabe.

No estudo placebo-controlado, os títulos de anticorpos anti-infliximabe estavam mais baixos na semana 16 nos pacientes tratados com hidrocortisona (1,6 *versus* 3,4 µg/mL, P = 0,02) e 26% dos pacientes tratados com hidrocortisona desenvolveram anticorpos em comparação a 42% dos pacientes no grupo placebo (P = 0,06). Os autores concluíram que a perda de resposta inicial e as reações infusionais relacionam-se fortemente com a formação e com os títulos de anticorpos anti-infliximabe. A hidrocortisona endovenosa administrada como pré-medicação reduz de maneira significante a formação de anticorpos e a frequência de reações infusionais. [16]

O uso de uma dose única de 100 mg de hidrocortisona 20 minutos antes da infusão de infliximabe é recomendado como uma das opções de glicocorticoides para a profilaxia das reações infusionais. [17]

Indução da maturação do pulmão fetal

Em 1972, Liggins e Howie demonstraram que um único curso de terapia com glicocorticoides antenatal administrado a mulheres com risco de parto pré-termo reduzia a incidência e a gravidade da síndrome da angústia respiratória e a mortalidade dos recém-nascidos. Depois disso, inúmeros estudos clínicos confirmaram esses achados e demonstraram, adicionalmente, que a terapia com glicocorticoides melhora a estabilidade circulatória, resultando em menos hemorragia ventricular e menos enterocolite necrotizante em comparação a neonatos prematuros não expostos aos glicocorticoides.

O Instituto Nacional de Saúde, o Colégio Americano de Obstétrica e Ginecologia, o Real Colégio de Medicina e outras importantes organizações recomendam o tratamento antenatal com glicocorticoides para mulheres em risco de parto pré-termo antes da 34° semana de gestação para reduzir a morbidade e a mortalidade associada à prematuridade.

Moore e Martin realizaram uma revisão da literatura para avaliar outros glicocorticoides na maturação do pulmão fetal e encontraram 8 estudos realizados entre os anos de 1966 e 2001. Após a betametasona e a dexametasona, os glicocorticoides mais frequentemente estudados para essa indicação foram a metilprednisolona e a hidrocortisona. A metilprednisolona não teve impacto sobre a maturação pulmonar, enquanto os estudos realizados com a hidrocortisona mostraram que ela tem mais rápido início de ação e menor meia-vida que a betametasona e, assim, um período de ação mais curto sobre o pulmão fetal. Esses autores concluíram que a hidrocortisona parece ser a alternativa mais eficaz quando a betametasona e a dexametasona não estiverem disponíveis. [18]

Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate® recomenda o uso da hidrocortisona na dose de 500 mg por via endovenosa a cada 12 horas por 4 doses como último recurso, no caso da betametasona e da dexametasona não estarem disponíveis. [19]

Referências bibliográficas

1. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006 Dec;35(4): 767-75
2. Falorni A1, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. Endocrine. 2013 Jun;43(3): 514-28
3. Kaufman DA, Mancebo J. Corticosteroid therapy in septic shock, UpToDate®, 2014
4. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA. 2009 Jun 10;301(22): 2362-75
5. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2): 391-7
6. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers. Resuscitation. 2008 May;77(2): 157-69
7. Ross DS. Thyroid storm. UpToDate®, 2014
8. Krishnan JA1, Davis SQ, Naureckas ET, Gibson P, Rowe BH. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma.Am J Med. 2009 Nov;122(11): 977-91
9. Hodder R, Lougheed MD, Rowe BH, FitzGerald JM, Kaplan AG, McIvor RA. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. CMAJ. 2010 Feb 9;182(2): E55-67
10. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovensky J, Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013 Dec;72(12): 1905-13.
11. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology.British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis .Gut. 2011 Dec;60(12): 1611-29
12. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of severe ulcerative colitis. UpToDate®, 2014
13. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000 Sep 26;55(6): 754-62
14. Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review.J Crit Care. 2009 Sep;24(3): 458-63

15. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, Merson L, Renard B, Malledant Y, Flet L, Sebille V, Volteau C, Masson D, Nguyen JM, Lejus C, Asehnoune K. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. JAMA. 2011 Mar 23;305(12): 1201-9
16. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2003 Apr;124(4): 917-24
17. Infliximab: Drug information. Lexicomp®
18. Moore LE, Martin JN Jr.When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. J Perinatol. 2001 Oct-Nov;21(7): 456-8.
19. Lee M-J, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal morbidity and mortality from preterm delivery. UpToDate®, 2014

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

De forma semelhante ao cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona exerce seus efeitos após ligação aos receptores de glicocorticoides (GR) presentes no citoplasma celular. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde modifica a transcrição gênica diretamente, ligando-se aos elementos responsivos ao glicocorticoide (GRE) localizados na região promotora dos genes-alvo, ou indiretamente, interagindo com outros fatores de transcrição, tais como o *activator protein-1* (AP-1) e o fator pró-inflamatório NF-kB, impedindo que os mesmos tenham acesso aos seus sítios de ligação no ácido desoxirribonucleico (DNA). Por esse mecanismo de ação, ocorre redução ou supressão da transcrição de genes que codificam citocinas, mas não apresentam GRE em suas regiões promotoras.

Além dos efeitos descritos acima, conhecidos como mecanismos genômicos, os glicocorticoides também exercem efeitos não genômicos, caracterizados por apresentarem um rápido início de ação (< 15 minutos) e não dependerem de transcrição gênica ou tradução de proteínas. Dentre os efeitos não genômicos, está a interação direta dos esteroides lipofílicos com as membranas celulares, modificando suas propriedades físico-químicas e afetando a atividade de proteínas associadas às membranas; a estabilização da membrana lisossomal é um exemplo deste efeito.

As ações descritas para o succinate sódico de hidrocortisona são aquelas esperadas para os glicocorticoides: anti-inflamatórias e imunossupressoras, com alguma atividade mineralocorticoide:

- redução da inflamação pela estabilização das membranas lisossomais de leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas destrutivas ou reduzindo a adesão de leucócitos ao endotélio dos capilares;
- inibição do acumulo de macrófagos em áreas inflamadas;
- redução da permeabilidade da parede capilar e consequente diminuição do edema;
- antagonização da atividade histamínica e liberação de cinina;
- redução da proliferação de fibroblastos, da deposição de colágeno e subsequente diminuição da formação de tecido cicatricial;
- estímulo para as células eritroides da medula óssea, produção de neutrofilia e de eosinopenia e prolongamento do tempo de sobrevivência de eritrócitos e plaquetas;
- promoção da gliconeogênese, redistribuição da gordura periférica para a região central e catabolismo protéico;
- redução da absorção intestinal de cálcio e aumento da excreção renal de cálcio;
- supressão da resposta imune pela redução da atividade e do volume do sistema linfático e produzindo linfocitopenia;
- diminuição das concentrações de imunoglobulinas e de complemento e da passagem de complexos imunes através da membrana basal;
- depressão da reatividade do tecido à interação antígeno-anticorpos;
- em doses farmacológicas, suprime a liberação do hormônio adrenocorticotrófico pela glândula hipófise, com consequente supressão da secreção de glicocorticoides endógenos (insuficiência suprarrenal secundária). O grau de supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal depende da dose, frequência e duração da terapia.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O succinato sódico de hidrocortisona apresenta as mesmas ações metabólicas e anti-inflamatórias da hidrocortisona. Quando administrados por via parenteral em quantidades equimolares, os dois compostos têm atividade biológica equivalente. O succinato sódico de hidrocortisona é altamente hidrossolúvel, permitindo a administração endovenosa de altas doses de hidrocortisona em um pequeno volume de diluente, o que é particularmente útil em situações em que altas concentrações plasmáticas de hidrocortisona devem ser alcançadas rapidamente.

Após injeção endovenosa de succinato sódico de hidrocortisona, os efeitos já são evidentes em aproximadamente 1 hora, e a excreção está praticamente completa em 12 horas, de forma que se concentrações séricas constantes forem necessárias, as injeções devem ser administradas a cada 4 a 6 horas. O succinato sódico de hidrocortisona também é rapidamente absorvido após administração intramuscular, e apresenta um padrão de excreção semelhante ao observado após injeção endovenosa.

Distribuição

A meia-vida do succinato sódico de hidrocortisona após administração endovenosa é de 1,5 a 3,5 horas e a duração de seus efeitos anti-inflamatórios aproxima-se da duração da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que varia de 1,25 a 1,5 dias para uma dose de 250 mg.

Como a maioria dos glicocorticoides, o succinato sódico de hidrocortisona é rapidamente removido da circulação e distribuído para os músculos, fígado, pele, intestinos e rins; além disso, ele cruza a barreira placentária e aparece no leite materno. Assim como o cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona liga-se a globulina ligadora de corticosteroides e à albumina.

Metabolismo e eliminação

O succinato sódico de hidrocortisona é metabolizado na maior parte dos tecidos, principalmente no fígado, a compostos inativos, que são excretados pelos rins, primariamente como glicuronídeos e sulfatos, mas também como produtos não conjugados. Pequenas quantidades da droga não metabolizada também são excretadas na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CORTISONAL não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

CORTISONAL é contraindicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas.

Devem-se evitar tratamentos de longa duração com os corticosteroides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais
Nos pacientes em tratamento com corticosteroides, sujeitos a estresse inusitado, indica-se maior posologia de corticosteroides de rápida atuação, antes, durante e depois da situação de estresse. A insuficiência adrenocortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução posológica. Tal tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a cessação do tratamento, portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve reinstitutir-se a terapia hormonal. Se o paciente já estiver recebendo esteroides, pode ser necessário aumentar a posologia. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem administrar-se simultaneamente sal e/ou mineralocorticoides.
Os corticosteroides podem causar queda da resistência e incapacidade da infecção se circunscrever. Além disso, os corticosteroides podem produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a fungos e vírus.
Enquanto em tratamento com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varíola. Outros métodos de imunização não devem ser utilizados em pacientes que receberam corticosteroides, especialmente em altas doses, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e a falta de resposta de anticorpos. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteroides como terapia de substituição.
Dependências psicológicas e/ou fisiológica pode surgir com o uso a longo prazo de corticosteroides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem febre, anorexia, dores vagas, fraqueza e letargia. Nos pacientes com hipertireoidismo e nos portadores de cirrose, há uma acentuação do efeito dos corticoides.
Podem aparecer transtornos psíquicos quando se usa corticosteroides, variando desde euforia, insônia, oscilações do humor, as mudanças de personalidade e a depressão grave até fracas manifestações declaradamente psicóticas. Também a instabilidade emocional ou as tendências psicóticas preexistentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.
O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de meningite tuberculosa com bloqueio iminente, nos quais se usa um corticoide em associação a um regime antituberculose apropriado. Se corticosteroides forem indicados à pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, é necessário uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticosteroides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia. Para prevenção de reações do tipo anafilática (por exemplo, broncoespasmo) em pacientes sob terapia corticoide por via parenteral, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresenta antecedentes de alergia a qualquer fármaco. Em alguns pacientes, os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.
Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes ocular simples, devido à possibilidade de perfuração da córnea, com a mesma cautela devem ser tomada para colite ulcerativa não específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, hipertensão, osteoporose e *miastenia gravis.*

Carcinogênese, mutagênese, fertilidade prejudicada
Não há evidências de que corticosteroides sejam carcinogênicos, mutagênicos ou prejudiquem a fertilidade.

Gravidez
Alguns estudos em animais demonstram que os corticosteroides, quando administrado em altas doses, podem provocar malformações fetais. Não foram realizados estudos adequados de reprodução humana. Portanto, o uso deste medicamento durante a gravidez, em nutrizes ou mulheres potencialmente férteis requer que sejam cuidadosamente avaliados os benefícios da droga em relação ao risco potencial à mulher ou ao feto. Os corticosteroides atravessam a placenta rapidamente. Recém-nascidos de pacientes que tenham recebidos doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal.

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

Lactação
Não é recomendado o uso de corticosteroides durante a amamentação, porque o succinato sódico de hidrocortisona é excretado no leite humano, causando inibição da produção de esteroides endógenos e supressão de crescimento em crianças.

Uso pediátrico
O uso prolongado de succinato sódico de hidrocortisona pode causar retardo de crescimento em crianças e adolescentes, assim, o crescimento e o desenvolvimento devem ser monitorados com a terapia prolongada e a dose deve titulada para a menor dose efetiva. A terapia prolongada também pode induzir osteoporose e fraturas ou pode não permitir que se alcance o pico de massa óssea por inibir a formação óssea. Por isso, a massa óssea ser avaliada periodicamente por densitometria óssea e deve assegurar uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (por dieta ou suplementação).

Uso em pacientes idosos
Nestes pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporose induzida por corticosteroides.
A terapia prolongada com succinato sódico de hidrocortisona pode causar perda de massa muscular e fraqueza muscular, dificuldade de cicatrização, atrofia da pele, osteoporose com fraturas e compressão vertebral, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou fratura de ossos longos. Antes de iniciar a terapia com glicocorticoides em mulheres na pós-menopausa, deve ter em mente que essas mulheres são especialmente susceptíveis à osteoporose.

Pacientes com insuficiência hepática
Pacientes com cirrose podem apresentar uma resposta exagerada aos glicocorticoides

Pacientes com insuficiência renal
Os glicocorticoides devem ser usados com cautela nessa população de pacientes.

Outras condições clínicas
Pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticoides que aqueles com concentrações de albumina normais. O *clearance* metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoidismo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoidismo.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- fenobarbital, fenitoína, rifampicina e efedrina: podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide.
- troleandomicina e cetoconazol: podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Consequentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade.
- **ácido acetilsalicílico e salicilatos:** corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico, portanto o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade, durante o uso concomitante com corticosteroides.
- **Anticoagulantes cumarínicos:** os corticosteroides alteram a resposta do anticoagulantes, portanto os índices de coagulação devem ser monitorados, afim de manter adequado o efeito anticoagulante.
- anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica: o uso concomitante com corticosteroides pode resultar em hipocalemia, pois as concentrações séricas de potássio e a função cardíaca devem ser monitoradas durante essa associação. Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia *osteoporosis.*
- **Contraceptivos orais e estrógenos:** podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides, portanto a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante essa associação.
- **Diuréticos depletores de potássio:** pode causar o aparecimento de hipocalemia, nesse caso, o paciente deve ser observado pelo médico.
- Glicosídeos digitálicos: pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia.
- Anti-inflamatórios não hormonais e álcool: pode aumentar a incidência ou gravidade de ulceração gastrintestinal ou hemorragias.
- **Antidiabéticos orais e insulina:** pode aumentar a concentração de glicose sanguínea, portanto se necessário deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante.
- Imunosupressores: podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas.
- **Bloqueadores neuromusculares despolarizantes:** podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado.
- Vacinas de vírus vivos ou outras imunizações: podem aumentar os riscos de reações adversas.

Interferência em exames laboratoriais
- ***Nitroblue tetrazolio*** **teste para infeção bacteriana:** pode ocorrer resultado falso negativo, comprometendo o resultado do teste; supressão de reações à teste de pele, incluindo tuberculina e histoplasmina, testes alérgicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e evitar calor excessivo (temperatura superior a 40ºC); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Após reconstituição, válido por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC) e por 3 dias sob refrigeração (entre 2º e 8ºC).

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 (pó): pó amorfo branco ou quase branco, inodoro, higroscópico.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida, incolor a quase incolor, isenta de materiais particulados 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
Adultos
A dose recomendada é de 100 mg a 500 mg, por via intramuscular ou endovenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente.
A dose endovenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100 mg) e 10 minutos (doses de 500 mg ou maiores).
A dose de manutenção, se necessária, não deve ser menor que 25 mg por dia.

Crianças
Insuficiência adrenocortical: a dose recomendada é de 186 a 280 mcg (0,186 a 0,28 mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12 mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou endovenosa (preferencialmente).
Outras indicações: a dose recomendada é de 666 mcg (0,666 mg) a 4 mg por kg de peso corporal ou 20 a 120 mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

Preparo da solução
Adicionar o solvente ao pó contido no frasco-ampola. Agitar bem para garantir completa dissolução. A solução assim obtida poderá ser utilizada dentro de um período de 24 horas.
A solução poderá ser administrada através em infusão utilizando 500 ou 1.000 mL de soro glicosado a 5%, soro fisiológico ou solução glicofisiológica (se o paciente não se encontra sob restrição ao sódio).

9. REAÇÕES ADVERSAS
Distúrbios líquidos e eletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica e hipertensão.
Musculoesquelético: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos e ruptura dos tendões.

Gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distensão abdominal e esofagia ulcerativa.
Dermatológicos: prejuízo na cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico.
Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.
Endócrinas: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do eixo pituitária suprarrenal, manifestações de *diabetes mellitus* (latente).
Oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão ocular, exoftalmia.
Sistema imunológico: mascaramento de infecções, ativação de infecções latentes, infecções oportunistas e supressão da reação a testes cutâneos.
Podem aparecer sintomas de reações anafiláticas como broncoespasmo, edema de laringe e urticária.

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.

10. SUPERDOSE
O tratamento na superdose é sintomático. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0020

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado nas unidades fabris:
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

OU

Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP 37550-000
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



CORTISONAL®

(succinato sódico de hidrocortisona)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Pó para solução injetável

100 mg e 500 mg

CORTISONAL®

succinato sódico de hidrocortisona

Pó para solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Pó para solução injetável 100 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.
Pó para solução injetável 500 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO ENDOVENOSO OU INTRAMUSCULAR (EV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 100 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona ..... 134 mg *
*equivalente a 100 mg de hidrocortisona base
Excipiente: fosfato de sódio monobásico

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:
succinato sódico de hidrocortisona ..... 670 mg *
*equivalente a 500 mg de hidrocortisona base
Excipiente: fosfato de sódio monobásico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CORTISONAL é indicado para o tratamento de:
- doenças endócrinas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária, insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (cirurgias, infecções, trabalho de parto) e crise tireotóxica;
- doenças reumatológicas e autoimunes;
- anafilaxia;
- asma;
- choque séptico;
- colite ulcerativa;
- enxaqueca;
- pós-cirurgia cardíaca;
- pré-infusão de infliximabe;
- pacientes politraumatizados;
- maturação do pulmão fetal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Insuficiência suprarrenal aguda
Bouillon, em uma revisão sobre a insuficiência suprarrenal aguda, menciona que o tratamento da crise adrenal é relativamente direto, consistindo de reposição hidroeletrolítica e de hidrocortisona. Após a confirmação do diagnóstico, a reposição deve ser instituída por via endovenosa ou intramuscular, nas doses de 150 a 300 mg ao dia durante 2 ou 3 dias, até a recuperação clínica completa. Nesta dose, considerada uma dose fisiológica de estresse, a hidrocortisona exerce efeitos mineralocorticoides, pela ativação direta do receptor de mineralocorticoide e, por essa razão, não é necessária terapia mineralocorticoide adicional. [1]
Falorni e colaboradores publicaram recentemente uma atualização sobre a terapia da insuficiência suprarrenal, chamando a atenção para o fato das suprarrenais serem glândulas ativadas durante o estresse para aumentar a secreção de cortisol. Por isso, as doses de reposição de glicocorticoides devem ser aumentadas em situações de infecções, traumas ou intervenções cirúrgicas. [2]

Choque séptico
Nos anos 1990, três estudos pequenos demonstraram que, em comparação ao placebo, baixas doses de hidrocortisona (por exemplo, 200 a 400 mg) em pacientes com choque séptico resultavam em reversão mais rápida do choque (retirada de drogas vasopressoras); esses estudos estimularam a realização de estudos clínicos randomizados maiores. No primeiro estudo, multicêntrico e duplo-cego realizado na França, 300 pacientes com choque séptico dependente de drogas vasopressoras foram randomizados para receber placebo ou hidrocortisona (50 mg endovenosa a cada 6 horas) mais fludrocortisona (50 µg por via enteral uma vez ao dia). Com base em um teste de estímulo com ACTH, os pacientes foram classificados como tendo uma reserva suprarrenal adequada (aumento máximo do cortisol > 9 µg/dL) ou inadequada (aumento máximo do cortisol ≤ 9 µg/dL). Considerando todos os pacientes, a hidrocortisona reduziu a mortalidade em 28 dias (55% *versus* 61%). Entre os pacientes com reserva suprarrenal inadequada, a hidrocortisona diminuiu a mortalidade em 28 dias (53% *versus* 63%), a mortalidade na unidade de terapia intensiva (58% *versus* 70%) e a mortalidade hospitalar (61% *versus* 72%).
No segundo estudo (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*, CORTICUS) multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 499 pacientes com choque séptico foram tratados com hidrocortisona (50 mg) ou placebo endovenoso a cada 6 horas durante 5 dias, seguidos por um regime de retirada gradual. Os pacientes foram novamente classificados como tendo uma reserva suprarrenal adequada ou inadequada. A administração de hidrocortisona não melhorou a mortalidade em 28 dias (35% *versus* 32% no grupo placebo), mas determinou uma reversão mais rápida do choque em todos os pacientes (3,3 *versus* 5,8 dias no grupo placebo).
Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate® recomenda o uso de glicocorticoide, especificamente da hidrocortisona, no tratamento do choque séptico refratário, na dose de 200 a 300 mg por dia, por via endovenosa, em doses divididas (50 mg a cada 6 horas ou 100 mg a cada 8 horas), sem a adição de fludrocortisona, uma vez que a hidrocortisona isoladamente já apresenta efeito mineralocorticoide suficiente. A duração recomendada é de 5 a 7 dias e o regime de retirada

depende da resposta clínica, por exemplo, uma retirada rápida pode ser realizada após a retirada das drogas vasopressoras ou uma retirada mais lenta pode ser preferida se houver uma indicação coexistente, como, por exemplo, um quadro de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). [3]
Uma meta-análise publicada no JAMA examinou os benefícios e os riscos do tratamento com glicocorticoide no tratamento do choque séptico. De forma geral, os glicocorticoides não afetaram a mortalidade por todas as causas em 28 dias, no entanto, uma meta-análise de um subgrupo de 12 estudos que investigaram o uso prolongado de baixas doses de glicocorticoides sugeriu um efeito favorável na mortalidade por todas as causas. De acordo com esses achados, os glicocorticoides devem ser considerados na dose diária de 200 a 300 mg de hidrocortisona (ou equivalente) como *bolus* endovenoso ou infusão contínua. Os autores sugerem que o tratamento seja administrado por pelo menos 100 horas em adultos com choque séptico dependente de droga vasopressora. [4]

Anafilaxia
A efetividade da administração de glicocorticoides na anafilaxia nunca foi determinada em estudos clínicos placebo-controlados. No entanto, sua utilidade em outras doenças alérgicas levou à incorporação desses medicamentos ao tratamento da anafilaxia. Uma vez que o início de ação dos glicocorticoides não é imediato, eles não são úteis no manejo do estágio agudo, mas sugere-se que sua utilização possa prevenir a reação bifásica, razão pela qual os algoritmos de tratamento de anafilaxia recomendam a utilização de glicocorticoides no manejo desta condição clínica. [5]
Como se pode observar nas Diretrizes do Grupo de Trabalho do Conselho de Ressuscitação (*Working Group of the Resuscitation Council*, um grupo de especialistas britânicos dedicados ao estudo e à educação de profissionais de saúde e do público leigo sobre métodos apropriados de ressuscitação), a hidrocortisona é um dos glicocorticoides que pode ser usado no tratamento da anafilaxia. [6]

Crise tireotóxica
O regime terapêutico consiste tipicamente de múltiplas medicações, cada uma delas com um mecanismo de ação diferente: um beta bloqueador para controle dos sintomas e sinais induzidos pelo tônus adrenérgico aumentado; uma tionamida (propiotiouracil ou metimazol) para bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos; uma solução de iodo para bloquear a liberação dos hormônios tireoidianos; um contraste iodado (se disponível) para inibir a conversão periférica de T4 para T3 e glicocorticoides para reduzir a conversão de T4 para T3, promover estabilidade vasomotora e, possivelmente, tratar uma insuficiência suprarrenal relativa. Adicionalmente, os glicocorticoides podem ter um efeito direto sobre o processo autoimune subjacente se a crise tireotóxica for devida à doença de Graves.
O uso de glicocorticoides no tratamento da crise tireotóxica melhorou os resultados do tratamento em pelo menos uma série de pacientes e, por isso, recomenda-se a administração de hidrocortisona 100 mg a cada 8 horas por via endovenosa no tratamento dessa emergência clínica. [7]

Asma
Krishnan e colaboradores sumarizaram o estado do conhecimento sobre o uso de glicocorticoides em pacientes com asma aguda, revisando sistematicamente a Biblioteca Cochrane e estudos clínicos adicionais publicados em língua inglesa de 1966 a 2007.
Os achados desta revisão sugerem que a terapia com glicocorticoides sistêmicos acelera a resolução dos sintomas de asma aguda e reduz o risco de recorrência. Não há evidencias de que doses superiores às doses-padrão sejam benéficas. Regimes de glicocorticoides orais e endovenosos ou intramusculares e orais foram similarmente efetivos. A hidrocortisona na dose de 250-500 mg por via endovenosa em dose diária única é uma das opções de glicocorticoides a serem utilizados no tratamento da asma aguda em pacientes adultos. [8]
Em um artigo publicado no ano de 2010, a Sociedade Torácica Canadense resumiu as mensagens-chave para o tratamento não ventilatório da asma aguda a partir de uma ampla pesquisa no site PubMed, igual àquela usada pelo *Global Initiative for Asthma group*, além da pesquisa em outras bases de dados, como a Biblioteca Cochrane e a EMBASE, por exemplo. A hidrocortisona na dose de 250 ou 500 mg por via endovenosa é recomendada no tratamento da asma grave. [9]

Doenças reumatológicas
Os glicocorticoides são a pedra fundamental das doenças reumatológicas há muitas décadas e existem informações detalhadas sobre a capacidade dessa classe de medicamentos de retardar a progressão do dano articular na artrite reumatoide. Os glicocorticoides também são utilizados, frequentemente em doses maiores, no tratamento de outras doenças reumatológicas, como a polimialgia, o lúpus eritematoso sistêmico e as vasculites.
Recentemente, o EULAR (*The European League Against Rheumatism*) elaborou recomendações para o manejo de doses médias a altas de glicocorticoides (equivalentes a doses > 7,5 mg, mas ≤ 100 mg de prednisona ao dia) no tratamento de doenças reumatológicas. Seu objetivo foi formular 10 recomendações sobre o manejo de doses médias e elevadas de glicocorticoides pela identificação e análise crítica de estudos disponíveis na literatura.
No item que abordou o manejo da supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal induzido pelo tratamento com glicocorticoides, os especialistas chamaram a atenção para o risco de insuficiência suprarrenal naqueles pacientes nos quais o uso dos glicocorticoides é interrompido abruptamente e em situações de estresse agudo e que, portanto, vão necessitar de suplementação de glicocorticoides no período do estresse. Embora a susceptibilidade à supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal possa variar de uma pessoa para outra, ela deve ser esperada em pacientes que recebem o equivalente a doses de prednisolona > 7,5 mg por um período maior que 3 semanas. Por isso, recomenda-se a reposição adequada de glicocorticoides em pacientes recebendo doses médias e elevadas de glicocorticoides expostos a intercorrências agudas. A recomendação é que o médico deste paciente opte pelo aumento da dose do glicocorticoide que o paciente estiver fazendo uso, ou então que ele troque o glicocorticoide administrado por via oral pela hidrocortisona endovenosa, iniciada, por exemplo, na dose de 25 mg, 2 vezes ao dia, para pacientes recebendo 10 mg de prednisolona por dia, ou 50 mg, 3 vezes ao dia, para aqueles pacientes que recebem doses mais elevadas de glicocorticoides. [10]

Hepatite autoimune
Segundo as Diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, elaborada com base em evidências publicadas (incluindo da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado, AASLD), o tratamento inicial da hepatite autoimune deve ser feito com prednisolona (inicialmente na dose de 30 mg/dia, com redução para 10 mg/dia ao longo de 4 semanas) mais azatioprina (1 mg/kg/dia).
Em 80 a 90% dos pacientes com doença moderada a grave, as concentrações séricas de aminotransferases caem após o início do tratamento, geralmente em aproximadamente 2 semanas. Em pacientes que não respondem ou respondem muito lentamente e não apresentam falência hepática, a prednisolona pode ser aumentada para 60 mg/dia e a azatioprina para 2 mg/kg/dia, se tolerado.
As diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia recomendam que, se existir a possibilidade de não adesão à terapia ou de mal absorção, o paciente deve ser internado e tratado com GC parenterais, como a hidrocortisona endovenosa ou a metilprednisolona. [11]

Colite ulcerativa grave
A terapia inicial dos pacientes com colite ulcerativa grave deve incluir glicocorticoides orais e a terapia combinada de altas doses orais de ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), por exemplo, mesalamina. Aqueles pacientes que apresentam febre e leucocitose devem receber antibióticos e pacientes desnutridos devem receber suporte nutricional.
Os pacientes que continuam a apresentar sintomas apesar das doses ótimas de glicocorticoides e altas doses de 5-ASA devem ser hospitalizados para receber reposição hidroeletrolítica e glicocorticoides endovenosos, que incluem a prednisolona (30 mg a cada 12 horas), a metilprednisolona (16 a 20 mg a cada 8 horas) ou a hidrocortisona (100 mg a cada 8 horas). [12]

Status enxaquecoso
A Academia Americana de Neurologia estabeleceu Diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da enxaqueca. Na seção sobre o tratamento agudo, está descrito o seguinte grupo de medicamentos:
- outros medicamentos: neste grupo, são incluídos o isometepteno e combinações de agentes contendo isometepteno como opções de tratamento para pacientes com cefaleia leve a moderada e os glicocorticoides (a dexametasona e a hidrocortisona) para o tratamento do status enxaquecoso. [13]

Prevenção de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca
Os glicocorticoides são potentes inibidores da cascata inflamatória e limitam o aumento de interleucina (IL)-6 (IL-6), IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), PCR e espécies reativas de oxigênio após circulação extracorpórea. Este efeito anti-inflamatório é associado com redução na lesão renal, melhora da função miocárdica e aumento do número de dias sem uso de ventiladores, com uma redução na duração da internação em unidades de terapia intensiva. Por isso, sugere-se que por inibirem a resposta pró-inflamatória após realização de circulação extracorpórea, a administração de glicocorticoides no período peri-operatório poderia diminuir a incidência de fibrilação atrial pós cirúrgica.
Marik e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar o papel dos glicocorticoides na prevenção da fibrilação atrial em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Para tanto, coletaram dados relativos ao delineamento experimental, tipo de estudo e de cirurgia, regime de dose de glicocorticoides e a incidência de fibrilação atrial nas primeiras 72 horas após o procedimento cirúrgico. A dose acumulada de glicocorticoide foi classificada como baixa (< 200 mg/dia), moderada (200-1.000 mg/dia), alta (1.001-10.000 mg/dia) ou muito alta (10.000 mg/dia) de equivalentes de hidrocortisona.
Um total de 7 estudos relevantes que incluíram 1.046 pacientes foram identificados, nos quais diferentes regimes de glicocorticoides foram usados, com doses cumulativas variando de 160 a 21.000 mg de equivalentes de hidrocortisona. De modo geral, o uso de glicocorticoides associou-se a uma redução significante no risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica, com uma *odds ratio* (OR) de 0,42, um intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,27 - 0,68 e um valor de P = 0,0004. Com a exclusão de doses baixas e doses muito altas, o efeito do tratamento ficou altamente significante (OR de 0,32; IC 95% 0,21 - 0.50; P < 0,00001). Não foram observadas complicações associadas ao uso de glicocorticoides.
O resultado desta meta-análise sugere que o uso de glicocorticoides no período peri-operatório reduz o risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica em uma magnitude maior que 50%, com ou sem o uso concomitante de betabloqueadores. No entanto, o efeito parece dependente do regime de dose utilizado, uma vez que tanto doses muito altas quanto baixas de glicocorticoides foram inefetivas, ao contrário de doses moderadas e altas, que foram efetivas. Assim, doses cumulativas menores que 200 mg de hidrocortisona são insuficientes para suprimir adequadamente a resposta inflamatória sistêmica associada à cirurgia cardíaca. Por outro lado, doses muito elevadas de glicocorticoides podem ter efeitos deletérios, talvez por alterarem os fosfolípides da membrana e assim, afetarem o fluxo de potássio através da membrana celular e promoverem arritmias. Já se demonstrou que altas doses de metilprednisolona associam-se ao aparecimento de fibrilação atrial. Desta forma, o efeito pró-arritmogênico de doses muito elevadas de glicocorticoides pode anular os efeitos benéficos anti-inflamatórios.
Os autores concluíram que doses moderadas de glicocorticoides (entre 200-1.000 mg/dia de hidrocortisona) devem ser consideradas para a prevenção de fibrilação atrial em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca. [14]

Trauma múltiplo
A administração de doses de hidrocortisona para melhorar a resposta ao estresse em pacientes com choque séptico com insuficiência suprarrenal relativa (associada à doença crítica) está razoavelmente bem estabelecida. Além disso, uma resposta inflamatória persistente foi preditiva de infecção hospitalar em pacientes com trauma e a insuficiência suprarrenal relacionada ao trauma também se correlacionou com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Tem se sugerido que a hidrocortisona atenua a resposta inflamatória acentuada, restaurando uma resposta imunológica adequada sem causar imunossupressão. Por essa razão, Roquilly e colaboradores postularam que o tratamento de pacientes com traumas com doses de hidrocortisona que melhoram a resposta ao estresse poderia diminuir a prevalência de pneumonia adquirida no hospital, que é a primeira causa de infecção nesses pacientes e realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado denominado HYPOLYTE (*Hydrocortisone Polytraumatise*). Um total de 150 pacientes com trauma grave e para os quais se esperava a necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas foi incluído em 7 unidades de terapia intensiva na França e os pacientes foram randomizados para receber a infusão contínua endovenosa de hidrocortisona (200 mg/dia durante 5 dias, seguida por 100 mg no 6º dia e 50 mg no 7º dia) ou placebo. Pacientes com insuficiência suprarrenal prévia ou fazendo uso de glicocorticoides nos 6 meses anteriores a inclusão foram excluídos.
A infusão da droga em estudo (succinato sódico de hidrocortisona ou placebo) se iniciou dentro de 36 horas do trauma, imediatamente após a realização de um teste de estímulo com ACTH. A insuficiência de glicocorticoides foi definida em vigência de uma concentração de cortisol basal < 15 μg/dL ou de um incremento máximo na concentração de cortisol < 9 μg/dL após 60 minutos da injeção de ACTH. O tratamento era interrompido naqueles pacientes que apresentavam uma resposta de cortisol apropriada. O desfecho principal do estudo foi pneumonia adquirida no hospital em 28 dias e os desfechos secundários incluíram a duração da ventilação mecânica, hiponatremia e mortalidade.
A análise com intenção de tratamento (ITT) incluiu 149 pacientes e a análise ITT modificada incluiu apenas 113 pacientes com insuficiência suprarrenal. Na análise ITT 35,6% dos pacientes tratados com hidrocortisona e 51,3% dos pacientes tratados com placebo desenvolveram pneumonia hospitalar em 28 dias (RR 0,51; IC 95% 0,30 - 0,83; P= 0,007). Na análise ITT modificada, a frequência de pneumonia hospitalar em 28 dias foi 35,7% e 54,4%, respectivamente (RR 0,47; IC 95% 0,25 – 0,86; P= 0,01). Também foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos nos desfechos secundários, em favor do succinato sódico de hidrocortisona, exceto para a mortalidade, que não alcançou diferença significante entre os dois grupos. Entre os pacientes com insuficiência suprarrenal, a norepinefrina foi suspensa mais cedo no grupo recebendo a hidrocortisona que naquele recebendo placebo, possivelmente porque a hidrocortisona eleva a pressão arterial, aumenta o tônus vascular e aumenta a reatividade endotelial aos vasopressores.

Os autores concluíram que uma dose fisiológica de estresse de hidrocortisona durante 7 dias associou-se a uma redução na taxa de pneumonia hospitalar em 28 dias, juntamente com uma diminuição na necessidade de ventilação mecânica e na duração de internação na unidade de terapia intensiva em pacientes com múltiplos traumas. [15]

Pré-infusão infliximabe

O infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico (parte murino e parte humano) direcionado contra o TNF-α representou um importante avanço no tratamento da Doença de Crohn refratária ao tratamento.

Como a imunogenicidade poderia ser um problema na utilização do infliximabe no longo prazo, Farrell e colaboradores avaliaram a relação entre anticorpos anti-infliximabe e a perda de resposta à terapia, assim como a frequência de reações infusionais, em um estudo clínico no qual a hidrocortisona foi utilizada como pré-medicação antes da infusão de infliximabe.

Inicialmente, os autores avaliaram prospectivamente a resposta clínica, os eventos adversos e os títulos de anticorpos anti-infliximabe em 53 pacientes consecutivos com Doença de Crohn que receberam 199 infusões de infliximabe (5 mg/kg). A seguir, 80 pacientes com Doença de Crohn foram randomizados para receber hidrocortisona endovenosa na dose de 200 mg ou placebo imediatamente antes da primeira infusão e das infusões subsequentes. O desfecho primário foi a redução nos títulos medianos de anticorpos anti-infliximabe na semana 16. A análise foi realizada por intenção de tratamento (ITT).

Dezenove dos 53 pacientes iniciais (36%) desenvolveram anticorpos anti-infliximabe, incluindo os 7 pacientes que apresentaram reações infusionais sérias. Onze de 15 pacientes (73%) que perderam a resposta inicial apresentavam anticorpos positivos em comparação a nenhum dentre 21 pacientes que continuaram a responder ao infliximabe.

No estudo placebo-controlado, os títulos de anticorpos anti-infliximabe estavam mais baixos na semana 16 nos pacientes tratados com hidrocortisona (1,6 *versus* 3,4 µg/mL, P = 0,02) e 26% dos pacientes tratados com hidrocortisona desenvolveram anticorpos em comparação a 42% dos pacientes no grupo placebo (P = 0,06). Os autores concluíram que a perda de resposta inicial e as reações infusionais relacionam-se fortemente com a formação e com os títulos de anticorpos anti-infliximabe. A hidrocortisona endovenosa administrada como pré-medicação reduz de maneira significante a formação de anticorpos e a frequência de reações infusionais. [16]

O uso de uma dose única de 100 mg de hidrocortisona 20 minutos antes da infusão de infliximabe é recomendado como uma das opções de glicocorticoides para a profilaxia das reações infusionais. [17]

Indução da maturação do pulmão fetal

Em 1972, Liggins e Howie demonstraram que um único curso de terapia com glicocorticoides antenatal administrado a mulheres com risco de parto pré-termo reduzia a incidência e a gravidade da síndrome da angústia respiratória e a mortalidade dos recém-nascidos. Depois disso, inúmeros estudos clínicos confirmaram esses achados e demonstraram, adicionalmente, que a terapia com glicocorticoides melhora a estabilidade circulatória, resultando em menos hemorragia ventricular e menos enterocolite necrotizante em comparação a neonatos prematuros não expostos aos glicocorticoides.

O Instituto Nacional de Saúde, o Colégio Americano de Obstétrica e Ginecologia, o Real Colégio de Medicina e outras importantes organizações recomendam o tratamento antenatal com glicocorticoides para mulheres em risco departo pré-termo antes da 34° semana de gestação para reduzir a morbidade e a mortalidade associada à prematuridade.

Moore e Martin realizaram uma revisão da literatura para avaliar outros glicocorticoides na maturação do pulmão fetal e encontraram 8 estudos realizados entre os anos de 1966 e 2001. Após a betametasona e a dexametasona, os glicocorticoides mais frequentemente estudados para essa indicação foram a metilprednisolona e a hidrocortisona. A metilprednisolona não teve impacto sobre a maturação pulmonar, enquanto os estudos realizados com a hidrocortisona mostraram que ela tem mais rápido início de ação e menor meia-vida que a betametasona e, assim, um período de ação mais curto sobre o pulmão fetal. Esses autores concluíram que a hidrocortisona parece ser a alternativa mais eficaz quando a betametasona e a dexametasona não estiverem disponíveis. [18]

Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate® recomenda o uso da hidrocortisona na dose de 500 mg por via endovenosa a cada 12 horas por 4 doses como último recurso, no caso da betametasona e da dexametasona não estarem disponíveis. [19]

Referências bibliográficas

1. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006 Dec;35(4): 767-75
2. Falorni A1, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. Endocrine. 2013 Jun;43(3): 514-28
3. Kaufman DA, Mancebo J. Corticosteroid therapy in septic shock, UpToDate®, 2014
4. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA. 2009 Jun 10;301(22): 2362-75
5. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2): 391-7
6. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers. Resuscitation. 2008 May;77(2): 157-69
7. Ross DS. Thyroid storm. UpToDate®, 2014
8. Krishnan JA1, Davis SQ, Naureckas ET, Gibson P, Rowe BH. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma.Am J Med. 2009 Nov;122(11): 977-91
9. Hodder R, Lougheed MD, Rowe BH, FitzGerald JM, Kaplan AG, McIvor RA. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. CMAJ. 2010 Feb 9;182(2): E55-67
10. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovensky J, Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013 Dec;72(12): 1905-13.
11. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology.British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis .Gut. 2011 Dec;60(12): 1611-29
12. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of severe ulcerative colitis. UpToDate®, 2014
13. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000 Sep 26;55(6): 754-62

14. Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review.J Crit Care. 2009 Sep;24(3): 458-63
15. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, Merson L, Renard B, Malledant Y, Flet L, Sebille V, Volteau C, Masson D, Nguyen JM, Lejus C, Asehnoune K. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. JAMA. 2011 Mar 23;305(12): 1201-9
16. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2003 Apr;124(4): 917-24
17. Infliximab: Drug information. Lexicomp®
18. Moore LE, Martin JN Jr.When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. J Perinatol. 2001 Oct-Nov;21(7): 456-8.
19. Lee M-J, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal morbidity and mortality from preterm delivery. UpToDate®, 2014

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

De forma semelhante ao cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona exerce seus efeitos após ligação aos receptores de glicocorticoides (GR) presentes no citoplasma celular. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde modifica a transcrição gênica diretamente, ligando-se aos elementos responsivos ao glicocorticoide (GRE) localizados na região promotora dos genes-alvo, ou indiretamente, interagindo com outros fatores de transcrição, tais como o *activator protein-1* (AP-1) e o fator pró-inflamatório NF-kB, impedindo que os mesmos tenham acesso aos seus sítios de ligação no ácido desoxirribonucleico (DNA). Por esse mecanismo de ação, ocorre redução ou supressão da transcrição de genes que codificam citocinas, mas não apresentam GRE em suas regiões promotoras.

Além dos efeitos descritos acima, conhecidos como mecanismos genômicos, os glicocorticoides também exercem efeitos não genômicos, caracterizados por apresentarem um rápido início de ação (< 15 minutos) e não dependerem de transcrição gênica ou tradução de proteínas. Dentre os efeitos não genômicos, está a interação direta dos esteroides lipofílicos com as membranas celulares, modificando suas propriedades físico-químicas e afetando a atividade de proteínas associadas às membranas; a estabilização da membrana lisossomal é um exemplo deste efeito.

As ações descritas para o succinate sódico de hidrocortisona são aquelas esperadas para os glicocorticoides: anti-inflamatórias e imunossupressoras, com alguma atividade mineralocorticoide:

- redução da inflamação pela estabilização das membranas lisossomais de leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas destrutivas ou reduzindo a adesão de leucócitos ao endotélio dos capilares;
- inibição do acumulo de macrófagos em áreas inflamadas;
- redução da permeabilidade da parede capilar e consequente diminuição do edema;
- antagonização da atividade histamínica e liberação de cinina;
- redução da proliferação de fibroblastos, da deposição de colágeno e subsequente diminuição da formação de tecido cicatricial;
- estímulo para as células eritroides da medula óssea, produção de neutrofilia e de eosinopenia e prolongamento do tempo de sobrevivência de eritrócitos e plaquetas;
- promoção da gliconeogênese, redistribuição da gordura periférica para a região central e catabolismo protéico;
- redução da absorção intestinal de cálcio e aumento da excreção renal de cálcio;
- supressão da resposta imune pela redução da atividade e do volume do sistema linfático e produzindo linfocitopenia;
- diminuição das concentrações de imunoglobulinas e de complemento e da passagem de complexos imunes através da membrana basal;
- depressão da reatividade do tecido à interação antígeno-anticorpos;
- em doses farmacológicas, suprime a liberação do hormônio adrenocorticotrófico pela glândula hipófise, com consequente supressão da secreção de glicocorticoides endógenos (insuficiência suprarrenal secundária). O grau de supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal depende da dose, frequência e duração da terapia.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O succinato sódico de hidrocortisona apresenta as mesmas ações metabólicas e anti-inflamatórias da hidrocortisona. Quando administrados por via parenteral em quantidades equimolares, os dois compostos têm atividade biológica equivalente. O succinato sódico de hidrocortisona é altamente hidrossolúvel, permitindo a administração endovenosa de altas doses de hidrocortisona em um pequeno volume de diluente, o que é particularmente útil em situações em que altas concentrações plasmáticas de hidrocortisona devem ser alcançadas rapidamente.

Após injeção endovenosa de succinato sódico de hidrocortisona, os efeitos já são evidentes em aproximadamente 1 hora, e a excreção está praticamente completa em 12 horas, de forma que se concentrações séricas constantes forem necessárias, as injeções devem ser administradas a cada 4 a 6 horas. O succinato sódico de hidrocortisona também é rapidamente absorvido após administração intramuscular, e apresenta um padrão de excreção semelhante ao observado após injeção endovenosa.

Distribuição

A meia-vida do succinato sódico de hidrocortisona após administração endovenosa é de 1,5 a 3,5 horas e a duração de seus efeitos anti-inflamatórios aproxima-se da duração da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que varia de 1,25 a 1,5 dias para uma dose de 250 mg.

Como a maioria dos glicocorticoides, o succinato sódico de hidrocortisona é rapidamente removido da circulação e distribuído para os músculos, fígado, pele, intestinos e rins; além disso, ele cruza a barreira placentária e aparece no leite materno. Assim como o cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona liga-se a globulina ligadora de corticosteroides e à albumina.

Metabolismo e eliminação

O succinato sódico de hidrocortisona é metabolizado na maior parte dos tecidos, principalmente no fígado, a compostos inativos, que são excretados pelos rins, primariamente como glicuronídeos e sulfatos, mas também como produtos não conjugados. Pequenas quantidades da droga não metabolizada também são excretadas na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CORTISONAL não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

CORTISONAL é contraindicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas.

Devem-se evitar tratamentos de longa duração com os corticosteroides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Nos pacientes em tratamento com corticosteroides, sujeitos a estresse inusitado, indica-se maior posologia de corticosteroides de rápida atuação, antes, durante e depois da situação de estresse. A insuficiência adrenocortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução posológica. Tal tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a cessação do tratamento, portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve reinstitutir-se a terapia hormonal. Se o paciente já estiver recebendo esteroides, pode ser necessário aumentar a posologia. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem administrar-se simultaneamente sal e/ou mineralocorticoides.

Os corticosteroides podem causar queda da resistência e incapacidade da infecção se circunscrever. Além disso, os corticosteroides podem produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a fungos e vírus.

Enquanto em tratamento com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varíola. Outros métodos de imunização não devem ser utilizados em pacientes que receberam corticosteroides, especialmente em altas doses, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e a falta de resposta de anticorpos. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteroides como terapia de substituição.

Dependências psicológicas e/ou fisiológica pode surgir com o uso a longo prazo de corticosteroides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem febre, anorexia, dores vagas, fraqueza e letargia. Nos pacientes com hipertireoidismo e nos portadores de cirrose, há uma acentuação do efeito dos corticoides.

Podem aparecer transtornos psíquicos quando se usa corticosteroides, variando desde euforia, insônia, oscilações do humor, as mudanças de personalidade e a depressão grave até fracas manifestações declaradamente psicóticas. Também a instabilidade emocional ou as tendências psicóticas preexistentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.

O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de meningite tuberculosa com bloqueio iminente, nos quais se usa um corticoide em associação a um regime antituberculose apropriado. Se corticosteroides forem indicados à pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, é necessário uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticosteroides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia. Para prevenção de reações do tipo anafilática (por exemplo, broncoespasmo) em pacientes sob terapia corticoide por via parenteral, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresenta antecedentes de alergia a qualquer fármaco. Em alguns pacientes, os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes ocular simples, devido à possibilidade de perfuração da córnea, com a mesma cautela devem ser tomada para colite ulcerativa não específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, hipertensão, osteoporose e *miastenia gravis*.

Carcinogênese, mutagênese, fertilidade prejudicada

Não há evidências de que corticosteroides sejam carcinogênicos, mutagênicos ou prejudiquem a fertilidade.

Gravidez

Alguns estudos em animais demonstram que os corticosteroides, quando administrado em altas doses, podem provocar malformações fetais. Não foram realizados estudos adequados de reprodução humana. Portanto, o uso deste medicamento durante a gravidez, em nutrizes ou mulheres potencialmente férteis requer que sejam cuidadosamente avaliados os benefícios da droga em relação ao risco potencial à mulher ou ao feto. Os corticosteroides atravessam a placenta rapidamente. Recém-nascidos de pacientes que tenham recebidos doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal.

Categoria de risco: C

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

Lactação

Não é recomendado o uso de corticosteroides durante a amamentação, porque o succinato sódico de hidrocortisona é excretado no leite humano, causando inibição da produção de esteroides endógenos e supressão de crescimento em crianças.

Uso pediátrico

O uso prolongado de succinato sódico de hidrocortisona pode causar retardo de crescimento em crianças e adolescentes, assim, o crescimento e o desenvolvimento devem ser monitorados com a terapia prolongada e a dose deve titulada para a menor dose efetiva. A terapia prolongada também pode induzir osteoporose e fraturas ou pode não permitir que se alcance o pico de massa óssea por inibir a formação óssea. Por isso, a massa óssea ser avaliada periodicamente por densitometria óssea e deve assegurar uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (por dieta ou suplementação).

Uso em pacientes idosos

Nestes pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporose induzida por corticosteroides.

A terapia prolongada com succinato sódico de hidrocortisona pode causar perda de massa muscular e fraqueza muscular, dificuldade de cicatrização, atrofia da pele, osteoporose com fraturas e compressão vertebral, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou fratura de ossos longos. Antes de iniciar a terapia com glicocorticoides em mulheres na pós-menopausa, deve ter em mente que essas mulheres são especialmente susceptíveis à osteoporose.

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com cirrose podem apresentar uma resposta exagerada aos glicocorticoides

Pacientes com insuficiência renal

Os glicocorticoides devem ser usados com cautela nessa população de pacientes.

Outras condições clínicas

Pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticoides que aqueles com concentrações de albumina normais. O *clearance* metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoidismo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoidismo.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- **fenobarbital, fenitoína, rifampicina e efedrina:** podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide.
- **troleandomicina e cetoconazol:** podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Consequentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade.
- **ácido acetilsalicílico e salicilatos:** corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico, portanto o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade, durante o uso concomitante com corticosteroides.
- **Anticoagulantes cumarínicos:** os corticosteroides alteram a resposta do anticoagulantes, portanto os índices de coagulação devem ser monitorados, afim de manter adequado o efeito anticoagulante.
- **anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica:** o uso concomitante com corticosteroides pode resultar em hipocalemia, pois as concentrações séricas de potássio e a função cardíaca devem ser monitoradas durante essa associação. Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia *osteoporosis.*
- **Contraceptivos orais e estrógenos:** podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides, portanto a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante essa associação.
- **Diuréticos depletores de potássio:** pode causar o aparecimento de hipocalemia, nesse caso, o paciente deve ser observado pelo médico.
- **Glicosídeos digitálicos:** pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia.
- **Anti-inflamatórios não hormonais e álcool:** pode aumentar a incidência ou gravidade de ulceração gastrintestinal ou hemorragias.
- **Antidiabéticos orais e insulina:** pode aumentar a concentração de glicose sanguínea, portanto se necessário deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante.
- **Imunosupressores:** podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas.
- **Bloqueadores neuromusculares despolarizantes:** podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado.
- **Vacinas de vírus vivos ou outras imunizações:** podem aumentar os riscos de reações adversas.

Interferência em exames laboratoriais
- ***Nitroblue tetrazolio* teste para infeção bacteriana:** pode ocorrer resultado falso negativo, comprometendo o resultado do teste; supressão de reações à teste de pele, incluindo tuberculina e histoplasmina, testes alérgicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e evitar calor excessivo (temperatura superior a 40ºC); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Após reconstituição, válido por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC) e por 3 dias sob refrigeração (entre 2º e 8ºC).

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 (pó): pó amorfo branco ou quase branco, inodoro, higroscópico.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida, incolor a quase incolor, isenta de materiais particulados 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
Adultos
A dose recomendada é de 100 mg a 500 mg, por via intramuscular ou endovenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente.
A dose endovenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100 mg) e 10 minutos (doses de 500 mg ou maiores).
A dose de manutenção, se necessária, não deve ser menor que 25 mg por dia.

Crianças
Insuficiência adrenocortical: a dose recomendada é de 186 a 280 mcg (0,186 a 0,28 mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12 mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou endovenosa (preferencialmente).
Outras indicações: a dose recomendada é de 666 mcg (0,666 mg) a 4 mg por kg de peso corporal ou 20 a 120 mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

Preparo da solução
Adicionar o solvente ao pó contido no frasco-ampola. Agitar bem para garantir completa dissolução. A solução assim obtida poderá ser utilizada dentro de um período de 24 horas.
A solução poderá ser administrada através em infusão utilizando 500 ou 1.000 mL de soro glicosado a 5%, soro fisiológico ou solução glicofisiológica (se o paciente não se encontra sob restrição ao sódio).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios líquidos e eletrolíticos: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica e hipertensão.
Musculoesquelético: fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos e ruptura dos tendões.
Gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distensão abdominal e esofagia ulcerativa.
Dermatológicos: prejuízo na cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioneurótico.
Neurológicos: convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.
Endócrinas: irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do eixo pituitária suprarrenal, manifestações de *diabetes mellitus* (latente).
Oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão ocular, exoftalmia.
Sistema imunológico: mascaramento de infecções, ativação de infecções latentes, infecções oportunistas e supressão da reação a testes cutâneos.
Podem aparecer sintomas de reações anafiláticas como broncoespasmo, edema de laringe e urticária.

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.

10. SUPERDOSE
O tratamento na superdose é sintomático. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0020

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado nas unidades fabris:
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

OU

Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP 37550-000
CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:
Laboratil Farmacêutica Ltda.
R. Aníbal dos Anjos Carvalho, nº 212
Cidade Dutra – São Paulo – SP
CNPJ: 47.100.862/0001-50
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



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**
06/02/2017	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2016	2567870/16-1	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	06/12/2016	Dizeres legais	VP VPS	Pó para solução injetável 100 mg e 500 mg
24/10/2016	2419330/16-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2016	2419330/16-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2016	COMPOSIÇÃO	VP VPS	Pó para solução injetável 100 mg e 500 mg
14/10/2016	2393965/16-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2016	2393965/16-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2016	Versão inicial	VP VPS	Pó para solução injetável 100 mg e 500 mg
22/08/2014	0695176/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	0695176/14-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	Versão inicial	VP VPS	Creme dermatológico 10 mg/g

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CORTISONAL

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Autorização**	1.00.497-7
Processo	25992.015486/72	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	30/10/1972
Nome Comercial	CORTISONAL	**Registro**	104970020	**Vencimento do registro**	10/2027
Princípio Ativo	ACETATO DE HIDROCORTISONA, SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS E ANTIREUMATIOS-ASSOCS MEDICAMENTOSAS			**ATC**	ANTINFLAMATORIOS E ANTIREUMATIOS-ASSOCS MEDICAMENTOSAS
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	10 MG/G CREM DERM CT BG AL X 20 G ATIVA	1049700200049	CREME DERMATOLOGICO	30/10/1972	36 meses

Princípio Ativo	ACETATO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Bisnaga de alumínio (ALUMÍNIO COM PUREZA MÍN 99,5%, TAMPA BRANCA CôNICA DE POLIETILENO) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S.A. **CNPJ:** - 60.665.981/0006-22 **Endereço:** BRASÍLIA - DF - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	TOPICA
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 MG PO SOL INJ CT FA VD TRANS+ AMP DIL X 2 ML ATIVA	1049700200051	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	15/10/1992	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

6	500 MG PO SOL INJ CT FA VD TRANS+ AMP DIL X 5 ML CANCELADA OU CADUCA	1049700200065	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	15/10/1992	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	SOL INJ CT AMP VD AMB X 2 ML + AMP VD AMB X 1 ML CANCELADA OU CADUCA	1049700200078	SOLUÇAO INJETAVEL	07/08/2000	24 meses

Princípio Ativo	
Complemento Diferencial da Apresentação	DEXANEURIN
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	-
Conservação	-
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	100 MG PO SOL INJ CT FA VD TRANS ATIVA	1049700200086	PO INJETAVEL	22/01/2003	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

9	100 MG PO SOL INJ CT 50 FA VD TRANS ATIVA	1049700200094	PO INJETAVEL	22/01/2003	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	100 MG PO SOL INJ CT 100 FA VD TRANS ATIVA	1049700200108	PO INJETAVEL	22/01/2003	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

11	500 MG PO SOL INJ CT FA VD TRANS ATIVA	1049700200116	PO INJETAVEL	22/01/2003	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	500 MG PO SOL INJ CT 50 FA VD TRANS ATIVA	1049700200124	PO INJETAVEL	22/01/2003	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

13	500 MG PO SOL INJ CT 100 FA VD TRANS **ATIVA**	1049700200132	PO INJETAVEL	22/01/2003	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	500 MG PO SOL INJ CT FA VD TRANS+ AMP DIL X 4 ML ATIVA	1049700200140	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	30/10/1972	36 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

15	500 MG PO SOL INJ CT 50 FA VD TRANS + 50 AMP DIL X 4 ML ATIVA	1049700200159	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	30/10/1972	24 meses
Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO				
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	100 MG PO SOL INJ CT 50 FA VD TRANS+ 50 AMP DIL X 2 ML. ATIVA	1049700200167	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	30/10/1972	24 meses

Princípio Ativo	SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de vidro transparente (VIDRO TIPO III) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0001-18 **Endereço:** EMBU-GUAÇU - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A **CNPJ:** - 60.665.981/0005-41 **Endereço:** POUSO ALEGRE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LABORATIL FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 47.100.862/0001-50 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ARISCORTEN

Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.325137/2013-84	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/08/2013
Nome Comercial	ARISCORTEN	**Registro**	116370119	**Vencimento do registro**	08/2028
Princípio Ativo	HIDROCORTISONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			**ATC**	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG PO INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML ATIVA	1163701190019	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML ATIVA	1163701190027	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG PO INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 4 ML ATIVA	1163701190035	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS + AMP DIL X 4 ML ATIVA	1163701190043	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS ATIVA	1163701190051	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163701190061	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS ATIVA	1163701190078	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Princípio Ativo	HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

8	500 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163701190086	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ARISCORTEN

Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.325137/2013-84	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/08/2013
Nome Comercial	ARISCORTEN	**Registro**	116370119	**Vencimento do registro**	08/2028
Princípio Ativo	HIDROCORTISONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			**ATC**	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG PO INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML ATIVA	1163701190019	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML ATIVA	1163701190027	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG PO INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 4 ML ATIVA	1163701190035	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS + AMP DIL X 4 ML ATIVA	1163701190043	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS ATIVA	1163701190051	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163701190061	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG PO INJ CX 50 FA VD TRANS ATIVA	1163701190078	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Princípio Ativo	HIDROCORTISONA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

8	500 MG PO INJ CX 100 FA VD TRANS ATIVA	1163701190086	PO INJETAVEL	12/08/2013	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SULFATO DE AMICACINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	**CNPJ**	17.159.229/0001-76	**Autorização**	1.00.370-7
Processo	25351.002930/0095	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/04/2000
Nome Comercial	SULFATO DE AMICACINA	**Registro**	103700297	**Vencimento do registro**	04/2025
Princípio Ativo	SULFATO DE AMICACINA			**Medicamento de referência**	NOVAMIN
Classe Terapêutica	AMINOGLICOSIDEOS			**ATC**	AMINOGLICOSIDEOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

MEDIDA CAUTELAR

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ CT AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1037002970011	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2000	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE AMICACINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A **CNPJ:** - 17.159.229/0001-76 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1037002970028	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2000	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE AMICACINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A **CNPJ:** - 17.159.229/0001-76 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar Institucional

Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	125 MG/ML SOL INJ CT AMP VD INC X 2 ML **CANCELADA OU CADUCA**	1037002970036	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	125MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC X 2 ML (EMB HOSP) **CANCELADA OU CADUCA**	1037002970044	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	250 MG/ML SOL INJ CT AMP VD TRANS X 2ML **ATIVA**	1037002970052	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2000	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE AMICACINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A **CNPJ:** - 17.159.229/0001-76 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
6	250 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 2ML ATIVA	1037002970060	SOLUÇAO INJETAVEL	14/04/2000	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE AMICACINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A **CNPJ:** - 17.159.229/0001-76 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Hospitalar Institucional
Tarja	-

Apresentação fracionada	Não

sulfato de amicacina

Solução injetável 50mg/mL
Solução injetável 250mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

sulfato de amicacina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50mg/mL
Embalagem contendo 50 ampolas com 2mL.

Solução injetável 250mg/mL
Embalagem contendo 50 ampolas com 2mL.

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável 50mg/mL contém:
sulfato de amicacina (equivalente a 50mg de amicacina base).....66,75mg
Veículo q.s.p.....1mL

Cada mL da solução injetável 250mg/mL contém:
sulfato de amicacina (equivalente a 250mg de amicacina base).....333,74mg
Veículo q.s.p ….....1mL
Excipientes: ácido sulfúrico, água para injetáveis, bissulfito de sódio e citrato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O sulfato de amicacina está indicado no tratamento a curto prazo de infecções graves causadas por cepas sensíveis de bactérias Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas sp*., *Escherichia coli*, *Proteus sp*. indol-positivo e indol-negativo, *Providencia sp*., *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp*., *Serratia sp*. e *Acinetobacter sp*. (anteriormente *Mima-Herellea*).
Estudos clínicos revelaram a eficácia clínica de sulfato de amicacina na bacteremia e septicemia (incluindo sepses neonatal); em infecções graves do trato respiratório, ossos e articulações, sistema nervoso central (incluindo meningite), pele e tecidos moles; infecções intra-abdominais (incluindo peritonite); em queimaduras e infecções pós-operatórias (incluindo pós-cirurgia vascular). Os estudos revelaram também eficácia de sulfato de amicacina em infecções recorrentes complicadas e graves do trato urinário causadas por estas bactérias. Os aminoglicosídeos, incluindo o sulfato de amicacina, não são indicados nos episódios iniciais e não complicados de infecções do trato urinário, a menos que os agentes causais não sejam sensíveis a outros antibióticos menos tóxicos.
Quando houver indicação do uso de amicacina no tratamento de infecções não complicadas do trato urinário, devem ser prescritas doses mais baixas.

Devem ser realizados exames bacteriológicos para a identificação do agente causal e sua sensibilidade à amicacina. O sulfato de amicacina pode ser introduzido como terapia inicial em casos de suspeita de infecção por Gram-negativos mesmo antes de se obter o resultado do antibiograma. Foi demonstrada, através de estudos clínicos, a eficácia de sulfato de amicacina contra cepas de Gram-negativos resistentes à gentamicina e/ou tobramicina, particularmente *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*. A decisão de se continuar ou não a terapêutica com a droga, deverá ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, gravidade da infecção, resposta do paciente e nas considerações adicionais contidas nas ADVERTÊNCIAS.
O sulfato de amicacina mostrou-se eficaz no tratamento de infecções estafilocócicas e pode ser utilizado como terapêutica inicial, sob certas condições, no tratamento de doenças suspeitas ou causadas sabidamente pelo estafilococo, tais como, casos graves de infecções causadas por Gram-negativos ou estafilococos, infecções causadas por estafilococos sensíveis em pacientes alérgicos a outros antibióticos e nas infecções mistas por estafilococos e Gram-negativos.
No caso de infecções graves como a sepse neonatal, pode ser indicado o tratamento concomitante com outro antibiótico do tipo penicilina, devido à possibilidade de infecções causadas por microrganismos Gram-positivos, tais como, estreptococos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Gram-negativos: A amicacina é ativa *in vitro* contra *Pseudomonas sp*., *Escherichia coli*, *Proteus sp*. (indol-positivo e indol-negativo), *Providencia sp*., *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp*., *Acinetobacter sp.* (anteriormente *Mima-Herellea*) e *Citrobacter freundii*. Muitas cepas destas bactérias resistentes a outros aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, tobramicina e canamicina, são sensíveis à amicacina *in vitro*.
Estudos *in vitro* demonstraram que sulfato de amicacina, associado a um antibiótico betalactâmico, age sinergicamente contra vários organismos Gram-negativos de significado clínico. Ocorre supressão persistente do crescimento bacteriano de muitos organismos Gram-negativos após exposição *in vitro* ao sulfato de amicacina (efeito pós-antibiótico). A amicacina é resistente à degradação pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos que afetam a gentamicina, tobramicina e canamicina.
Gram-positivos: A amicacina é ativa *in vitro* contra estafilococos produtores ou não de penicilinase, inclusive cepas resistentes à meticilina. Todavia, os aminoglicosídeos de modo geral têm apresentado menor atividade contra outras bactérias Gram-positivas, a saber: *Streptococcus pyogenes*, enterococos e *Streptococcus pneumoniae*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características farmacológicas: Ação do medicamento: O sulfato de amicacina é um antibiótico aminoglicosídeo semissintético derivado da canamicina.
Administração Intramuscular: O sulfato de amicacina é rapidamente absorvido e bem tolerado localmente após a administração intramuscular. Em voluntários adultos normais, os picos médios de concentração no soro são cerca de 12, 16 e 21µg/mL uma hora após administração intramuscular de 250mg (3,7mg/kg), 375mg (5mg/kg) e 500mg (7,5mg/kg) em doses únicas, respectivamente. Na décima hora após a administração, os níveis séricos são cerca de 0,3µg/mL, 1,2µg/mL e 2,1µg/mL, respectivamente.
Não foram observadas evidências de acúmulo da droga com repetidas doses durante 10 dias, quando administrada de acordo com as doses recomendadas.

Em indivíduos com função renal normal, cerca de 91,9% de uma dose intramuscular é excretada inalterada na urina nas primeiras 8 horas e 98,2% em 24 horas. As concentrações urinárias médias para 6 horas são de 563µg/mL após uma dose de 250mg, 697µg/mL após uma dose de 375mg e 832µg/mL após uma dose de 500mg.
Estudos com recém-nascidos de pesos variados (menos de 1,5kg, de 1,5 a 2,0kg e mais de 2,0kg) recebendo dose de 7,5mg/kg por via Intramuscular, revelaram que, como os demais aminoglicosídeos, os valores de meia-vida sérica tiveram uma correlação inversa com a idade pós-natal e os clearances renais de amicacina. O volume de distribuição indica que a amicacina, como os demais aminoglicosídeos, permanece fundamentalmente no líquido extracelular dos recém-nascidos. Nenhum dos grupos demonstrou acúmulo após 5 dias com doses repetidas a cada 12 horas.
Administração Intravenosa: Em adultos normais, doses únicas de 500mg (7,5mg/kg) administradas por infusão endovenosa por um período de 30 minutos, resultaram num pico médio de concentração no soro de 38µg/mL ao final da infusão e níveis de 24µg/mL, 18µg/mL e 0,75µg/mL aos 30 minutos, 1 hora e 10 horas após a infusão, respectivamente. 84% da dose administrada foi excretada na urina em 9 horas e 94% em 24 horas.
Não houve acúmulo da droga em adultos normais após infusões repetidas de 7,5mg/kg a cada 12 horas, sendo as mesmas bem toleradas.
A administração de doses únicas de 15mg/kg de amicacina por via intravenosa no período de 30 minutos em voluntários adultos com função renal normal resultou em um pico de concentração médio no soro de 77µg/mL e níveis de 47µg/mL e 1µg/mL em 1 hora e 12 horas, respectivamente, após a infusão.
Um pico de concentração médio de 55µg/mL após uma infusão de 30 minutos de 15mg/kg é observado em pacientes idosos (clearance de creatinina médio de 64mL/min), com concentrações séricas de 5,4µg/mL em 12 horas e 1,3µg/mL em 24 horas após a infusão. Em estudos de dose múltipla, não houve acúmulo em pacientes com função renal normal recebendo doses únicas diárias de 15 a 20mg/kg.
Geral: Estudos de farmacocinética realizados em adultos normais revelaram que a meia-vida sérica média é ligeiramente superior a 2 horas, com um volume de distribuição aparente total médio de 24 litros, ou seja, aproximadamente 28% do peso corpóreo. A taxa de ligação proteica sérica varia de 0 a 11%. A taxa média do clearance sérico é cerca de 100mL/min e o clearance renal é de 94mL/min em indivíduos com função renal normal.
A amicacina é excretada fundamentalmente através da filtração glomerular. Pacientes com alteração da função renal ou com pressão de filtração glomerular diminuída excretam a droga muito mais lentamente (efetivamente prolongando a meia-vida sérica).
Assim sendo, os pacientes devem ser avaliados cuidadosamente quanto à sua função renal e a posologia deve ser ajustada de acordo com esta.
Após a administração de dose recomendada da droga, são encontrados níveis terapêuticos nos ossos, coração, bexiga, parênquima pulmonar, além de concentrações significativas na urina, bile, escarro, secreção brônquica e líquidos intersticial, pleural e sinovial.
O sulfato de amicacina atravessa a barreira placentária, atingindo concentrações significativas no líquido amniótico. O pico de concentração sérica fetal é de aproximadamente 16% do pico de concentração sérica materna e os valores da meia-vida sérica materna e fetal são cerca de 2 e 3,7 horas, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O sulfato de amicacina é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à amicacina ou a qualquer outro componente da formulação. O sulfato de amicacina pode ser contraindicado em pacientes com história de reações tóxicas graves ou hipersensibilidade a outros aminoglicosídeos devido a conhecida sensibilidade cruzada dos pacientes a drogas desta classe.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes sob tratamento parenteral com antibióticos aminoglicosídeos devem ser examinados com frequência devido ao risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade. Não foi estabelecida a segurança para tratamentos superiores a 14 dias.

A neurotoxicidade, manifestada por ototoxicidade vestibular e auditiva bilateral permanente, pode ocorrer em pacientes com lesões renais preexistentes e em pacientes com função renal normal, que receberam altas doses da droga e/ou por tempo maior do que o recomendado. O risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos é maior em pacientes com disfunção renal. A surdez para frequências agudas normalmente ocorre primeiro e pode ser detectada somente pelos exames audiométricos. Pode ocorrer vertigem como manifestação do dano vestibular. Outras manifestações de neurotoxicidade podem incluir torpor, formigamento, contrações musculares e convulsões. O risco de ototoxicidade devido aos aminoglicosídeos aumenta com o grau de exposição tanto a altos picos persistentes de concentração séricos, como também às altas concentrações séricas do período de decaimento da curva de concentração sérica/tempo.

Muitas vezes, os pacientes desenvolvendo lesões cocleares ou vestibulares não apresentam sintomas que os possam alertar para a toxicidade do 8º par durante o tratamento, vindo a apresentar surdez bilateral parcial ou total irreversível após a interrupção da droga. A ototoxicidade provocada pelo uso de aminoglicosídeos é geralmente irreversível.

Os aminoglicosídeos são potencialmente nefrotóxicos, sendo que o risco é maior em pacientes com disfunção renal e naqueles que recebem doses altas ou em tratamento prolongado.

Foram descritos bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória após administração parenteral, instilação tópica (irrigações abdominais e ortopédicas, e no tratamento local do empiema) e após o uso oral de aminoglicosídeos. Deve-se ter em mente a possibilidade de ocorrência destes fenômenos, qualquer que seja a via de administração da droga, especialmente nos pacientes em uso de anestésicos, agentes bloqueadores neuromusculares como a tubocurarina, succinilcolina, decametônio e nos pacientes recebendo grande volume de sangue citratado-anticoagulado. Os sais de cálcio podem reverter o bloqueio caso este ocorra, mas podem ser também necessárias medidas de ventilação mecânica.

Devem ser avaliadas com frequência as funções renal e do 8º par, especialmente nos pacientes com suspeita ou evidência de disfunção renal antes do tratamento e nos pacientes com função renal inicialmente normal e que desenvolveram sinais de disfunção durante o tratamento. Quando possível, monitorar os níveis séricos de amicacina, proporcionando níveis adequados e evitando os níveis tóxicos. Devem ser realizados exames de urina procurando níveis diminuídos da densidade da urina, aumento da excreção de proteína e a presença de cilindros ou células.

As dosagens séricas de ureia e creatinina ou o clearance de creatinina devem ser realizados periodicamente. Se o paciente tiver idade suficiente para se submeter ao teste, devem ser efetuadas audiometrias seriadas, particularmente naqueles com alto risco. A droga deverá

ser suspensa ou ter sua posologia modificada, caso ocorram sinais de nefrotoxicidade ou ototoxicidade (tontura, vertigem, zumbido, ruídos nos ouvidos e perda auditiva).
Deve ser evitado o uso oral, tópico ou sistêmico concomitante ou subsequente de outras drogas neurotóxicas ou nefrotóxicas, particularmente a bacitracina, cisplatina, anfotericina b, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina b, colistina, vancomicina e outros aminoglicosídeos. Idade avançada e desidratação são também fatores que podem aumentar o risco de toxicidade.
Deve ser evitado o uso concomitante de sulfato de amicacina e diuréticos potentes (ácido etacrínico ou furosemida), uma vez que estas drogas também podem causar ototoxicidade. A administração endovenosa de diuréticos aumenta as concentrações de antibiótico no soro e nos tecidos, aumentando a toxicidade dos aminoglicosídeos.
O sulfato de amicacina contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações do tipo alérgico, inclusive sintomas anafiláticos em pessoas sensíveis, com risco de vida, e episódios de asma de menor gravidade. A prevalência global da sensibilidade ao sulfito na população geral é pouco comum e provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfito é mais frequentemente observada nos pacientes asmáticos do que nos não asmáticos.
Os aminoglicosídeos são quase que total e rapidamente absorvidos quando aplicados topicamente, exceto pela bexiga quando em associação com procedimentos cirúrgicos. Foram relatados casos de surdez irreversível, insuficiência renal e morte devido a bloqueio neuromuscular, após a irrigação de campos cirúrgicos grandes ou pequenos com uma preparação contendo antibióticos aminoglicosídeos.
Nefrotoxicidade: os pacientes devem estar bem hidratados durante o tratamento e a função renal deverá ser avaliada pelos métodos usuais antes de se iniciar a terapia e diariamente durante o curso do tratamento.
Se ocorrerem sinais de irritação renal (cilindrúria, leucocitúria, hematúria ou albuminúria) e outras evidências de disfunção renal, como a diminuição do clearance de creatinina, redução da densidade específica da urina, aumento da ureia, da creatinina ou oligúria, pode ser necessária a redução da dose. O tratamento deve ser interrompido caso haja aumento da azotemia ou diminuição progressiva da diurese.
Pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal não evidenciada por exames de rotina como a dosagem de ureia e creatinina séricas.
Nestes casos pode ser mais útil a determinação do clearance de creatinina. É particularmente importante que se façam avaliações periódicas da função renal durante o tratamento com antibióticos aminoglicosídeos nestes pacientes.
Neurotoxicidade: foi demonstrada a ocorrência de bloqueio neuromuscular e paralisia muscular em animais de laboratório recebendo altas doses de amicacina. Deve ser considerada a possibilidade de bloqueio neuromuscular e parada respiratória quando se administra a amicacina em concomitância com drogas anestésicas ou bloqueadoras neuromusculares. Se ocorrer bloqueio este pode ser revertido pelos sais de cálcio.
Os aminoglicosídeos devem ser usados com cuidado em pacientes com distúrbios musculares, tais como miastenia gravis ou parkinsonismo, já que estas drogas podem agravar a debilidade muscular devido a seu efeito potencial similar ao curare sobre as junções neuromusculares.
Outras: como acontece com outros antibióticos, o uso da amicacina pode resultar em super-crescimento de microrganismos não sensíveis. Se isto ocorrer, deve ser instituída terapêutica adequada.

A associação *in vitro* de antibióticos aminoglicosídeos e betalactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar numa inativação mútua significativa. Pode ocorrer redução da atividade no soro quando se administra um aminoglicosídeo e uma droga do tipo penicilina por diferentes vias. Inativação de aminoglicosídeos é clinicamente significativa apenas em pacientes com graves alterações da função renal. Esta inativação pode continuar em espécimes de fluidos corpóreos colhidos para a realização de exames, resultando em leituras imprecisas para aminoglicosídeos.
Estes espécimes devem ser corretamente manuseados (examinados prontamente, congelados ou tratados com betalactamase).
Uso durante a Gravidez e Amamentação: Os aminoglicosídeos podem causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. Os aminoglicosídeos atravessam a placenta e tem havido vários relatos de surdez bilateral congênita total e irreversível em crianças cujas mães receberam estreptomicina durante a gravidez.
Embora não tenham sido relatados efeitos colaterais graves em fetos ou recém-nascidos no tratamento de mulheres grávidas com outros aminoglicosídeos, o potencial para tal existe. Estudos de reprodução em ratos e camundongos usando a amicacina, não revelaram qualquer evidência de alteração da fertilidade ou perigo ao feto devido ao uso da amicacina. Não foram realizados estudos bem controlados em mulheres grávidas, mas as investigações experimentais não incluem qualquer evidência positiva de efeitos colaterais no feto. Se a paciente engravidar durante o tratamento ou se esta droga for dada durante a gravidez, deve-se alertar a paciente quanto aos riscos potenciais sobre o feto.
Não se sabe se a droga é excretada no leite materno. Como regra geral, a amamentação não deverá ser feita enquanto a paciente estiver fazendo uso da medicação, uma vez que muitas drogas são excretadas no leite materno.
Categoria de risco na 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.
Idosos: Não há recomendações especiais para pacientes idosos.
Crianças: O uso de aminoglicosídeos em prematuros e neonatos deve ser feito com cautela, devido à imaturidade renal destes pacientes, resultando num aumento da meia-vida sérica destas drogas.
Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: Estudos a longo prazo em animais para avaliar a carcinogenicidade da amicacina não foram desenvolvidos. A administração de sulfato de amicacina em ratos em doses até 10 vezes a dose diária humana não afetaram a fertilidade de ambos os sexos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deverá ser evitado o uso concomitante e/ou sucessivo de antibióticos neurotóxicos ou nefrotóxicos, por via tópica ou sistêmica, principalmente canamicina, gentamicina, netilmicina, tobramicina, neomicina, sisomicina, estreptomicina, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimixina B, colistina e vancomicina, bem como o uso de alguns diuréticos potentes, como furosemida, ácido etacrínico, mercuriais e manitol. Alguns diuréticos causam ototoxicidade por si só, e os administrados por via intravenosa aumentam a toxicidade dos aminoglicosídeos, alterando a concentração no soro e tecidos.
Quando a amicacina é administrada concomitantemente com drogas anestésicas ou que causam bloqueio neuromuscular, deverá ser levada em consideração a possibilidade de

ocorrer bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória. Caso ocorra bloqueio os sais de cálcio podem inverter esse fenômeno.

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 fabricação.

Atenção: O número de lote e data de validade gravados no frasco-ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

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 levemente amarelada.

Os medicamentos para uso parenteral devem ser examinados previamente à sua administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o frasco e a solução permitirem.

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.

-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.

Administração Intravenosa: Preparo das soluções: A solução para uso intravenoso é preparada adicionando-se a dose desejada em 100 ou 200mL de solução estéril, como soro fisiológico, soro glicosado a 5% ou outra solução compatível.

Nos adultos a administração é feita durante um período de 30 a 60 minutos. A dose total diária não deve exceder 15mg/kg/dia.

Nos pacientes pediátricos, o volume de líquido infundido dependerá da quantidade tolerada pelo paciente. Deverá ser um volume suficiente para infundir a amicacina por um período de 30 a 60 minutos.

Em lactentes a infusão deverá durar de 1 a 2 horas. A amicacina não deve ser pré-misturada com outras drogas e deve ser administrada separadamente de acordo com a dose e a via de administração recomendadas.

Os medicamentos para uso parenteral devem ser examinados previamente à sua administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o frasco e a solução permitirem.

Os antibióticos aminoglicosídeos não devem ser pré-misturados com outras drogas, qualquer que seja a via de administração, mas sim administrados separadamente.

Devido aos riscos de toxicidade dos aminoglicosídeos, não se recomendam doses fixas para tratamento, mas doses baseadas no peso corpóreo. É fundamental que o cálculo da posologia se ajuste às necessidades de cada paciente.

A solução pode eventualmente tornar-se amarelo-pálida, o que não indica diminuição de sua potência.

Posologia: Deve-se obter o peso do paciente antes do tratamento para se fazer o cálculo da dose correta. A função renal deve ser avaliada pela medida da creatinina sérica ou pelo cálculo do clearance de creatinina endógena. A determinação da ureia sérica não é tão confiável. Estes exames devem ser repetidos periodicamente durante o tratamento.
Sempre que possível devem ser feitas medidas das concentrações séricas de amicacina, na tentativa de assegurar níveis adequados, porém não excessivos da droga. Se possível devem ser feitas determinações das concentrações mínimas e dos picos séricos intermitentemente durante o tratamento, evitando-se concentrações de pico (30 a 90 minutos após a injeção) superiores a 35µg/mL e concentrações mínimas (um pouco antes da próxima dose) acima de 10µg/mL. A posologia deve ser ajustada conforme indicado. Em pacientes com função renal normal, pode ser usada dose única diária; nestes casos as concentrações máximas podem exceder 35µg/mL.
Administração Intramuscular e Intravenosa para Pacientes com Função Renal Normal: A dose intramuscular ou intravenosa recomendada para adultos e crianças com função renal normal é de 15mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 tomadas em intervalos regulares, ou seja, 7,5mg/kg a cada 12 horas ou 5mg/kg a cada 8 horas. A dose para pacientes com excesso de peso não deve exceder 1,5g/dia.
Nos prematuros, a dose recomendada é de 7,5mg/kg a cada 12 horas. Recém-nascidos devem receber uma dose de ataque de 10mg/kg seguida de 7,5mg/kg a cada 12 horas.
Crianças e lactentes com mais de 2 semanas devem receber 7,5mg/kg a cada 12 horas ou 5mg/kg a cada 8 horas.
Dose Única Diária: Alternativamente, em pacientes com função renal refletida por um clearance de creatinina ≥ 50mL/min, uma dose única intravenosa diária de 15mg/kg em adultos ou 20mg/kg em crianças (com mais de 1 mês de vida) pode ser administrada em casos de bacteremia, septicemia, infecções do trato respiratório, infecções complicadas do trato urinário, infecções intra-abdominais e, empiricamente, em neutropenia febril. Dados sobre o uso da dosagem única diária em pacientes com envolvimento de outros órgãos são limitados.
Deve-se ter cuidado no cálculo das doses. O frasco contendo a solução de 50mg/mL poderá ser ainda mais diluída para proporcionar doses precisas em prematuros de baixo peso. A duração habitual do tratamento é de 7 a 10 dias, sendo que a dose total diária da droga não deve exceder 15 a 20mg/kg/dia, qualquer que seja a via de administração. No caso de infecções resistentes ou complicadas onde o tratamento pode ultrapassar 10 dias, deve-se reavaliar o uso de sulfato de amicacina e, no caso deste ser continuado, monitorar os níveis séricos de amicacina, bem como as funções renal, vestibular e auditiva.
Com a dosagem recomendada, casos de infecção não complicada causadas por microrganismos sensíveis à amicacina geralmente respondem após 24 a 48 horas. Se não ocorrer melhora clínica em 3 a 5 dias, o tratamento deve ser interrompido e refeitos os testes de sensibilidade aos antibióticos. O fracasso do tratamento pode ser devido à resistência do microrganismo ou à presença de foco séptico, neste caso requerendo drenagem cirúrgica.
Nos casos de infecções não complicadas do trato urinário onde estiver indicado o uso de sulfato de amicacina, a dose total diária pode ser de 500mg divididas em 2 tomadas (250mg duas vezes ao dia) ou em 1 só tomada, durante 7 a 10 dias.
Administração para Pacientes com Disfunção Renal: Em pacientes com deficiência renal representada por clearance de creatinina < 50mL/min, a administração da dose diária total de amicacina em doses únicas diária não é aconselhável, já que estes pacientes estarão expostos

a maiores concentrações mínimas por período prolongado. Ver abaixo ajuste de dose para paciente com disfunção renal.
Para pacientes com insuficiência renal que seguem a posologia usual (2 ou 3 vezes por dia), sempre que possível, deve-se monitorar as concentrações séricas de amicacina através de métodos adequados. As doses podem ser ajustadas em pacientes com disfunção renal quer pela administração das doses normais a intervalos prolongados, quer pela administração de doses reduzidas a intervalos fixos.
Ambos os métodos baseiam-se nos valores do clearance de creatinina ou creatinina sérica do paciente uma vez que estes se relacionam com as meias-vidas dos aminoglicosídeos em pacientes com função renal diminuída. Estes esquemas posológicos devem ser usados de acordo com os exames clínicos e laboratoriais do paciente e devem ser modificados se necessário. Nenhum dos métodos deve ser usado quando o paciente estiver em diálise.
Doses Normais em Intervalos Prolongados: Se não houver possibilidade de se obter o clearance de creatinina, mas o paciente estiver estabilizado, o intervalo em horas para administração de doses normais (i.e.: para pacientes com função renal normal em um esquema posológico de duas vezes ao dia, 7,5mg/kg), será obtido multiplicando-se o valor da creatinina sérica por 9. Assim, um paciente com creatinina sérica de 2mg/100mL receberá a dose única recomendada de 7,5mg/kg a cada 18 horas.
Doses Reduzidas a Intervalos Fixos entre as doses: Quando a função estiver alterada e se desejar administrar sulfato de amicacina em intervalos fixos, a dose deverá ser reduzida. A concentração sérica de sulfato de amicacina deve ser medida nestes pacientes para se assegurar uma administração precisa e evitar concentrações excessivas. Se o paciente estiver estabilizado e não dispondo de determinações séricas, utilizam-se os valores de creatinina sérica e clearance de creatinina como os parâmetros de avaliação da função renal mais facilmente disponíveis para uso como guia de dosagem.
Iniciar o tratamento com a dose de 7,5mg/kg como dose de ataque, que é a mesma recomendada para pacientes com função renal normal calculada acima.
Para se determinar as doses de manutenção administradas a cada 12 horas, deve-se reduzir a dose de ataque proporcionalmente à redução do clearance de creatinina do paciente:
Dose de manutenção a cada 12 horas:

$$\frac{\text{(CC = } \textit{clearance} \text{ de creatinina)}}{\text{CC normal em mL/min}}$$

(CC = *clearance* de creatinina)
Uma outra alternativa mais grosseira de se determinar a dose reduzida em intervalos de 12 horas (para pacientes com valores conhecidos de creatinina sérica no estado de equilíbrio ou steady-state), é dividir a dose normalmente recomendada pela creatinina sérica do paciente.
Os esquemas acima não são recomendações rígidas, mas guias práticos para ajustar a posologia, quando os níveis séricos de amicacina não puderem ser obtidos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Todos os aminoglicosídeos podem levar à ototoxicidade, toxicidade renal e vestibular e ao bloqueio neuromuscular.
Estes efeitos tóxicos ocorrem com mais frequência em pacientes com história atual ou pregressa de disfunção renal, em pacientes já tratados com outras drogas nefrotóxicas ou ototóxicas e naqueles tratados por períodos de tempo e/ou doses maiores do que os recomendados.

Neurotoxicidade/ototoxicidade: o efeito tóxico no 8º par craniano pode resultar em hipoacusia, perda do equilíbrio ou ambos. A amicacina afeta principalmente a função auditiva. O dano coclear inclui surdez para altas frequências que geralmente ocorre antes que a perda auditiva possa ser detectada pelo exame audiométrico.
Neurotoxicidade/bloqueio neuromuscular: o tratamento com aminoglicosídeos pode levar à paralisia muscular aguda e apneia.
Nefrotoxicidade: foram descritos: elevação da creatinina sérica, albuminúria, presença de leucócitos, hemácias ou cilindros na urina, azotemia e oligúria. As alterações da função renal são geralmente reversíveis com a suspensão da droga. Como esperado com qualquer outro aminoglicosídeo, houve relatos de nefropatia tóxica e insuficiência renal aguda no período de pós comercialização.
Outros: outras reações raramente observadas são: erupções cutâneas, febre medicamentosa, cefaleia, parestesia, tremores, náuseas e vômitos, eosinofilia, artralgia, anemia, hipotensão e hipomagnesemia. Tem sido relatado infarto macular levando, às vezes, à perda permanente da visão, após administração intravítrea (injeção intraocular) de amicacina.
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.

10. SUPERDOSE

No caso de superdose ou reação tóxica, a diálise peritoneal ou a hemodiálise auxiliarão na remoção da amicacina do sangue. Os níveis de amicacina podem ser diminuídos durante hemofiltração arteriovenosa contínua. No caso de neonatos, deve ser considerada a possibilidade de exsanguineotransfusão.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370.0297
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 TEUTO 0800621800 E-mail-sac@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	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/06/2013	0439639/13-1	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	04/06/2013	0439639/13-1	10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	04/06/2013	Versão inicial	VPS	- 50mg/mL sol inj ct 50 amp vd inc x 2mL (emb hosp) - 250mg/mL sol inj ct 50 amp vd inc x 2mL (emb hosp)
13/04/2017	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	13/04/2017	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	13/04/2017	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	- 50mg/mL sol inj ct 50 amp vd inc x 2mL (emb hosp) - 250mg/mL sol inj ct 50 amp vd inc x 2mL (emb hosp)

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ATROFARMA

Nome do Produto	ATROFARMA	**Complemento da Marca**		**Número do Processo**	25351.023130/0017
Número da Regularização	110850017	**Data da Regularização**	26/03/2001	**Vencimento da Regularização**	03/2026
Empresa Detentora da Regularização	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**AFE**	1.01.085-1
Princípio Ativo	SULFATO DE ATROPINA			**Categoria Regulatória**	Similar
Medicamento de referência	ATROPION; M.S. 102700057				
Classe Terapêutica	ANTIESPASMODICOS E ANTICOLINERGICOS GASTRINTESTINAIS			**ATC**	
Tipo de Priorização	Ordinária	**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 Ativo	1108500170018	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE ATROPINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Ampola de vidro transparente • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA

Local de Fabricação	• **Fabricante:** FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA **CNPJ:** - 06.628.333/0001-46 **Endereço:** BARBALHA - CE - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ENDOTRAQUEAL INTRAMUSCULAR INTRAVENOSA SUBCUTÂNEA
Conservação	PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

2	0,25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 1 ML **Ativo**	1108500170026	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE ATROPINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Ampola de vidro transparente • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA
Local de Fabricação	-
Via de Administração	ENDOTRAQUEAL INTRAMUSCULAR INTRAVENOSA SUBCUTÂNEA
Conservação	PROTEGER DA LUZ E UMIDADE PROTEGER DO CALOR

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nos casos de intoxicação atropínica inequívocos, a síndrome pode persistir por 48 horas ou mais.
Depressão e colapso circulatório são evidenciados apenas nos casos de intoxicação grave; a pressão sangüínea diminui, a respiração se torna ineficaz e o óbito devido a insuficiência respiratória pode ocorrer após um período de paralisia e coma.
O diagnóstico da intoxicação atropínica é sugerido pela paralisia generalizada dos órgãos inervados pelos nervos parassimpáticos.
Para o tratamento sintomático, a fisostigmina é o medicamento mais indicado, injetada por via intravenosa lenta de 1 a 4mg e 0,5mg nas crianças, para controlar rapidamente o delírio e o coma causados pela atropina. Como a fisostigmina é metabolizada rapidamente, o paciente pode entrar novamente em coma dentro de uma a duas horas e, em alguns casos são necessárias doses freqüentes. Se estiver presente excitação acentuada e não houver um tratamento mais especifico, o diazepam é o agente mais adequado para a sedação e controle das convulsões. É importante evitar a administração de doses altas, porque a ação depressora central pode coincidir com a depressão que ocorre nas fases avançadas da intoxicação atropínica.
Alguns pacientes necessitam de respiração artificial. Bolsas de gelo e compressas embebidas em álcool ajudam a reduzir a febre, especialmente nas crianças.

Armazenagem
Conservar em local seco, limpo e arejado.
Em caso de estocagem manter fora de contato com chão, parede e teto. Seguir as instruções da caixa de embarque do medicamento.

M.S.: 1.1085.0017
Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes - CRF-CE n° 2797

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE - CEP 63.180-000
SAC: 0800-2802828
CNPJ. 06.628.333/0001-46 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Lote, fabricação e validade: vide embalagem

BU005

ATROFARMA - Sulfato de Atropina

Composição
Cada mL contém:
Sulfato de Atropina.....0,25mg
Cloreto de Sódio.....7,75mg
Água para injetáveis qsp.....1,00mL

Forma Farmacêutica e Apresentação
Solução injetável:
Caixa com 50 ampolas de vidro incolor com 1mL
Caixa com 100 ampolas de vidro incolor com 1mL

USO PEDIÁTRICO E, OU, ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento
Medicação injetável de uso intravenoso, intramuscular e subcutâneo.

Indicações do medicamento
Inibidora de contrações musculares (espasmos), inibidora de secreções (principalmente salivar), intoxicação por inseticidas (carbamatos e organofosforados).

Riscos do medicamento
É contra-indicado no glaucoma, doenças cardíacas e prostática.
` Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.
` Informe ao médico 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 uso
Conforme critério médico.
` Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
` Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
` Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Reações adversas
Reações mais freqüentes são visão borrada, boca seca, taquicardia, queda de pressão arterial, prisão de ventre, dificuldade urinária, alucinações, tremores, fadiga.

BU005

Conduta em caso de superdose
Em casos de superdose observam-se diminuição da pressão sangüínea e a respiração insuficiente.
O tratamento consiste na suspensão do uso da droga, uso de fisostigmina como antídoto, conforme prescrição médica.

Cuidados de conservação
Guardar Atrofarma em local seco, limpo e arejado.
` Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
` Este medicamento deve ser consumido imediatamente após abertura da ampola.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características farmacológicas
A atropina é um antagonista competitivo das ações da acetilcolina (ACh) e outros agonistas muscarínicos, competindo por um sítio de ligação comum no receptor muscarínico, podendo ser anulado se a concentração da ACh ou agonistas colinérgicos nos locais receptores do órgão efetor for aumentada suficientemente. Todos os receptores muscarínicos (M1 a M5) são bloqueados pela atropina: os existentes nas glândulas exócrinas, músculos liso e cardíaco, gânglios autônomos e neurônios intramurais.
A atropina tem meia-vida de cerca de 4 horas; é excretada na urina, traços da atropina são encontrados em várias secreções, inclusive no leite humano e atravessa a barreira placentária.

Indicações
É utilizada como parassimpaticolítico, anti-espasmódico, anti-secretor. Doenças espásticas do trato biliar, cólica uretral ou renal. Bexiga neurogênica hipertônica. Profilaxia de arritmias induzidas por intervenções cirúrgicas. Bradicardia sinusal grave. Bloqueio átrio-ventricular tipo I. Intoxicação por inseticidas (carbamatos e organofosforados).

Contra-indicações
A atropina é contra-indicada no glaucoma, íleo paralítico, estenose pilórica, coronariopatias e hipertrofia prostática e em

BU005

pacientes com histórico de hipersensibilidade à droga.
Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto
Via intramuscular, intravenosa ou subcutânea.
Este medicamento deve ser consumido imediatamente após a abertura da ampola.

Posologia
Conforme critério médico.
Cada mL de solução contém 0,25 mg de atropina.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
O uso de atropina deve ser acompanhado e avaliado pelo médico.

Interações medicamentosas
` Haloperidol, corticóides e ACTH de forma simultânea com atropina pode aumentar a pressão intraocular; a eficácia antipsicótica do haloperidol pode diminuir nos pacientes esquizofrênicos.
` Os inibidores da anidrase carbônica, o citrato e o bicarbonato de sódio podem potencializar os efeitos da atropina.
` Os anti-histamínicos, amantadina, procainamida, tioxantenos, loxapina, orfenadina e ipratrópio podem provocar potencialização dos mesmos, quando associados à atropina.
` A atropina pode antagonizar os efeitos da metoclopramida.
` Os inibidores da monoaminoxidase (MAO) podem intensificar os efeitos colaterais muscarínicos.

Reações adversas
Grande parte dos efeitos colaterais da atropina são decorrentes do seu bloqueio nos receptores colinérgicos, como: visão borrada, fotofobia, boca seca, dificuldade de deglutição, taquicardia, hipotensão, constipação, dificuldade de micção, alucinações, tremores, fadiga.

Superdose
Os lactentes são particularmente susceptíveis aos efeitos tóxicos da atropina. Os casos fatais de intoxicação são raros, porém ocorre algumas vezes nas crianças, nas quais 10mg ou menos podem ser fatais.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: sulfato de morfina

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.048119/2008-70	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	03/11/2008
Nome Comercial	sulfato de morfina	**Registro**	113430163	**Vencimento do registro**	11/2028
Princípio Ativo	SULFATO DE MORFINA			**Medicamento de referência**	DIMORF
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NARCOTICOS			**ATC**	ANALGESICOS NARCOTICOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301630018	SOLUÇAO INJETAVEL	03/11/2008	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301630026	SOLUÇAO INJETAVEL	03/11/2008	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML ATIVA	1134301630034	SOLUÇAO INJETAVEL	03/11/2008	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE MORFINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO AMBAR • Secundária - CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 19.570.720/0001-10 **Endereço:** SABARÁ - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação	Hospitalar
Tarja	Preta
Apresentação fracionada	Não

Sulfato de Morfina Pentaidratada

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

10mg/mL

sulfato de morfina pentaidratada
Medicamento Genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
sulfato de morfina pentaidratada

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:
10mg/mL - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
10mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1mL

USO ADULTO

INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSO / INTRATECAL / EPIDURAL (PERIDURAL)

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
sulfato de morfina pentaidratado.....10mg
Veículo q.s.p.....1mL
(cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
O sulfato de morfina é um analgésico opioide forte, sistêmico, usado para o alívio da dor intensa. O uso de morfina para o alívio da dor deve ser reservado para as manifestações dolorosas mais graves, como no infarto do miocárdio, lesões graves ou dor crônica severa associada ao câncer terminal.
É indicado também no alívio da dor do parto, quando administrado pela via intratecal. Também é eficaz no controle da dor pós-operatória e na suplementação da anestesia geral, regional ou local.
Além da analgesia, o fármaco pode aliviar a ansiedade e reduzir o trabalho do ventrículo esquerdo, diminuindo a pressão pré-carga. A morfina é também usada no tratamento da dispneia associada à insuficiência ventricular esquerda aguda e edema pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo foi realizado com o objetivo de comparar fentanila e morfina quanto à analgesia e aos efeitos colaterais quando utilizadas em raquianestesia. Trinta e dois pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 75 anos, estado físico ASA I, II ou III, submetidos a procedimentos nos quais a raquianestesia era indicada, foram distribuídos em dois grupos: grupo F = fentanila (10μg) e grupo M = morfina (50μg), ambos associados a 12,5mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%. Os pacientes foram avaliados 1; 6; 12 e 24 horas após o bloqueio, sendo indagados quanto a prurido, náusea/vômitos, sonolência, depressão respiratória, retenção urinária e início do aparecimento de dor. Analisando-se os resultados obtidos, conclui-se que a morfina ofereceu melhor qualidade ao procedimento anestésico por proporcionar maior tempo de analgesia, com efeitos colaterais não significativamente maiores que aqueles causados com o uso da fentanila.

	Grupo F (n = 16)	**Grupo M (n = 16)**	**P**
Prurido	1 (6,3%)	3 (18,8%)	0,60
Náusea e vômitos	0 (0%)	2 (12,5%)	0,48
Sonolência	5 (31,3%)	2 (12,5%)	0,39
Retenção urinária	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1,00
Tempo de analgesia	7,18 ± 1,8	13,1 ± 6,5	0,02

Myasi M, Pinho I, Silva VCA, Moraes Jr AV. Estudo comparativo entre morfina e fentanil em raquianestesia: efeitos colaterais e dor pós-operatória. Rev Bras Anestesiol, 2002; 51 (Supl 29): CB016A.

Harris *et cols* publicaram um estudo randomizado e duplo encoberto onde foi avaliada a eficácia analgésica para alivio rápido da dor oncológica severa em 62 pacientes, comparando a via intravenosa com a via oral. Pacientes do grupo intravenoso receberam dose *bolus* de 1,5mg de morfina I.V. a cada 10 minutos até total alívio da dor, ou até que ficassem sonolentos. Depois disso, receberam morfina oral a cada 4 horas. Pacientes do grupo oral receberam 5mg de morfina (se livres de opioides) ou 10mg (se utilizassem opioide fraco) a cada 4 horas. O estudo concluiu que a morfina intravenosa é superior a via oral para controle imediato da dor severa. Ambos os métodos (titulação via intravenosa e administração via oral) demonstraram resultados comparáveis após 24 horas de tratamento.
Ambas as vias foram consideradas seguras.
Harris JT, Kumar KS, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. Palliative Medicine. 2003; 17: 248 - 256.

Em estudo publicado, os autores procuraram avaliar a segurança da administração de morfina intravenosa em idosos para o alívio da dor pós-operatoria. Foram incluídos 1050 pacientes, divididos em 2 grupos; pacientes jovens (n = 875) e pacientes idosos (n = 175). A morfina intravenosa foi administrada em *bolus* de 2 (peso ≤ 60kg) ou 3mg (peso > 60kg). O intervalo entre cada dose foi de 5 minutos. Não houve limitação no número de *bolus* administrados até que houvesse alívio da dor ou reação adversa grave. O limiar da escala analógica visual necessário para administrar morfina foi de 30mm e o alívio da dor foi definido com um escore da escala analógica visual de 30mm ou menos. Os autores observaram que as doses totais de morfina, suficientes para alívio da dor, não foram diferentes entre os grupos (pacientes jovens e pacientes idosos). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos para a incidência de eventos adversos relacionados à morfina. Os autores concluíram que a administração intravenosa de morfina na população idosa é segura e eficaz e, portanto, os mesmos protocolos de analgesia pós-operatória podem ser aplicados para essa população.
Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. Anesthesiology. 2002; 96: 17 - 23.

Foram estudados 20 pacientes, estado físico ASA I a III, submetidos à cirurgia de tórax, ambos os sexos, que foram distribuídos em três grupos. Ao Grupo I, foi administrado por um cateter epidural (peridural), 2mg de morfina 0,1% na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia. Ao Grupo II foi administrada morfina por via venosa em bomba de infusão precedida de *bolus* de 50mcg/kg, durante 30 horas e ao grupo III, morfina via epidural (peridural) na dose 0,5mg na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia, associada com morfina venosa em bomba de infusão precedida de *bolus* de 25mcg/kg, por 30 horas. A analgesia foi avaliada por escala de graduação numérica de 0 a 10 (0 ausência da dor e 10 dor insuportável).
Pela escala de graduação numérica ocorreu redução da dor no Grupo I, momento observado de 12 horas, persistindo a dor nos demais momentos. Nos Grupos II e III mostrou significante diminuição da dor a partir de 18 horas em relação aos valores iniciais e em relação ao Grupo I. Houve maior necessidade de analgesia complementar no Grupo I.
Observou-se melhor efeito analgésico com morfina venosa ou com associação de vias venosa e epidural (peridural) utilizando-se menores doses de morfina. O uso de morfina por tais vias oferece um efetivo método de analgesia para o pós-operatório de cirurgia de tórax com menores efeitos depressores respiratórios e emetogênicos.
Fonseca NM, Mandim BLSM, Amorim CG; Analgesia Pós-Toracotomia com associação de Morfina por Via Peridural e Venosa; Rev Bras Anestesiol. 2002; 52(5); 549 - 561.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e miose.
A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional a ela.
A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimioreceptor da zona do gatilho.
Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor, podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao estresse cirúrgico.
Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor. Pelo menos dois tipos de receptores de opioides mediam a analgesia, os receptores mü e Kappa.
A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor mü, amplamente distribuído através do SNC, especialmente no sistema límbico (córtex frontal, córtex temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores Kappa estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córtex cerebral.
Reflexos autônomos não são afetados pela morfina epidural (peridural) ou intratecal. Outros mecanismos explicam a razão pela qual exerce efeitos espasmogênicos no trato gastrintestinal que resultam na diminuição da atividade peristáltica. Sua capacidade em atravessar a barreira cerebral justifica seus efeitos sobre o SNC após administração venosa de morfina.
A demora em alcançar a analgesia após injeção epidural (peridural) ou intratecal deve-se à sua pouca solubilidade lipídica e, portanto, sua característica hidrofílica explica a retenção no SNC e sua baixa liberação para a circulação sistêmica, com consequente efeito prolongado.
Aproximadamente 1/3 da morfina intravenosa liga-se a proteínas plasmáticas. A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do *clearance*.
A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9% a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7% a 10% por via biliar.
O efeito ocorre dentro de 15 a 60 minutos após a injeção epidural (peridural) ou intratecal e a analgesia dura até 24 horas.
Devido a esta longa duração, a manutenção do controle da dor pode ser conseguida com baixas doses diárias (por estas duas vias) não necessitando usar a via intramuscular ou intravenosa.
Por via intravenosa o pico do efeito analgésico é obtido aos 20 minutos e a duração da ação analgésica é de 4 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O sulfato de morfina está contraindicado naquelas condições médicas que impedem a administração de opioides pela via intravenosa, em pacientes com alergia à morfina e outros opioides, asma brônquica aguda, obstrução das vias aéreas superiores, insuficiência ou depressão respiratória, estados convulsivos, arritmias cardíacas, coma ou alteração do estado de consciência, estado de choque, aumento da pressão intracraniana ou cerebroespinhal, tumor cerebral, íleo paralítico, obstrução intestinal, alcoolismo agudo e *delirium tremens*.

A administração de morfina por via epidural (peridural) ou intratecal está contraindicada na presença de infecção no local da injeção, terapia anticoagulante, diátese hemorrágica ou condição médica que contraindique a técnica epidural (peridural) ou intratecal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A associação de medicamentos opioides com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC deve ser limitada apenas para os pacientes que possuem opções de tratamento alternativo inadequadas. Se estes medicamentos são prescritos concomitantemente, limitar as doses e duração de cada fármaco ao mínimo possível para alcançar o efeito clínico desejado. Os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos de dificuldade ou diminuição da respiração e/ou sedação, e dos sinais e sintomas associados. Evitar a prescrição de medicamentos opioides para pacientes que tomam benzo-diazepínicos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool.

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural (peridural) e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural (peridural), o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.

Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural (peridural) é empregada, o paciente deve ficar sob observação por pessoal técnico especializado e com acesso a equipamentos de ressuscitação, por no mínimo 24 horas. Foi relatada depressão respiratória grave, até 24 horas após administração intratecal ou epidural (peridural).

É recomendado que a administração de sulfato de morfina solução injetável pela via intratecal ou epidural (peridural) seja limitado a área lombar. O uso intratecal tem sido associado com uma maior incidência de depressão respiratória do que o uso epidural (peridural).

A administração intravenosa deve ser feita por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída. Injeção intravenosa rápida de morfina e outros analgésicos narcóticos aumentam a incidência de reações adversas, depressão respiratória grave, hipotensão arterial, apneia, colapso circulatório periférico, parada cardíaca e reações anafiláticas. Estas preparações não devem ser administradas por via I.V. a menos que um antagonista narcótico e instalações para a respiração assistida ou controlada estejam disponíveis para uso imediato.

Quando administrado especialmente por via I.V., o paciente deve estar deitado. Cuidado ao injetar por via intramuscular em áreas refrigeradas ou em pacientes com hipotensão ou choque, uma vez que a perfusão diminuída pode impedir a absorção completa. Se repetidas injeções são administradas, uma quantidade excessiva pode ser absorvida se a circulação normal for restabelecida.

Dependência

A morfina pode causar dependência física ou psíquica.

A dependência física é um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência específica que pode ser produzida pela interrupção abrupta, redução rápida da dose, diminuindo o nível sanguíneo da droga e/ou administração de um antagonista.

A abstinência do opioide ou síndrome de abstinência é caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midríase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) em pacientes que receberam ou estão recebendo tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina. Nesses pacientes, os analgésicos agonista/antagonista mistos e agonistas parciais podem reduzir o efeito analgésico e /ou precipitar sintomas de abstinência.

Uso indevido, abuso e uso recreativo

O sulfato de morfina é uma substância controlada procurada por usuários de drogas e pessoas com distúrbios viciosos. Seu uso recreativo é um ato sujeito a sanção penal.

Pode ocorrer abuso do sulfato de morfina por inalar ou injetar o produto. Estas práticas podem resultar em superdose e morte. Riscos são maiores em pacientes com histórico familiar de abuso de substâncias (incluindo drogas ou dependência de álcool) ou doença mental (ex: depressão).

Preocupações sobre abuso, dependência, e o uso recreativo não devem impedir o manejo correto da dor. Os profissionais de saúde devem obter informações sobre como prevenir e detectar o abuso ou uso recreativo deste fármaco.

O sulfato de morfina solução injetável 10mg/mL é destinado para uso intravenoso, intramuscular, intratecal e epidural (peridural). Abuso de sulfato de morfina representa um risco de superdose e morte. O risco é aumentado com o uso concomitante de álcool e outras substâncias.

Tolerância e Atividade Mioclônica

Em alguns casos de analgesia prolongada, os pacientes podem manifestar um aumento da necessidade de morfina neuroaxial, o que pode causar problemas relacionados a absorção sistêmica e perigos de doses altas; estes pacientes podem se beneficiar da hospitalização e desintoxicação. Dois casos de espasmos mioclônicos das extremidades inferiores foram relatados em pacientes que receberam mais de 20mg/dia de morfina intratecal.

Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas de sulfato de morfina. Desintoxicação repetida pode ser indicada posteriormente. A dose máxima diária deve ser individualizada para cada paciente.

Interação com álcool, outros depressores do sistema nervoso central e drogas de abuso

A morfina pode ter efeitos aditivos quando usada simultaneamente com outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnóticos-sedativos, antidepressivos tricíclios e outros depressores do SNC como o álcool e drogas ilícitas. Em pacientes que fazem o uso de depressores do SNC, a morfina deve ser usada com cautela e em doses reduzidas. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda, coma e morte. O uso de neurolépticos em conjunto com morfina intratecal ou epidural (peridural) pode aumentar o risco de depressão respiratória.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina. Na literatura publicada, a morfina foi mutagênica *in vitro*, aumentando a fragmentação do DNA em células T humanas. A morfina foi mutagênica no ensaio de micronúcleos *in vivo* de camundongos e teve resultado positivo para a indução de aberrações cromossômicas em espermátides de camundongos e linfócitos murinos.

Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos formais para avaliar o potencial de morfina na diminuição da fertilidade.

Vários estudos não clínicos da literatura demonstraram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina no rato devido a exposição à morfina, incluindo a redução das gravidezes totais, maior incidência de pseudogravidezes, e redução nos locais de implantação. Estudos da literatura também relataram alterações nos níveis hormonais (ex: testosterona, hormônio luteinizante, corticosterona) após o tratamento com morfina.

Efeitos Teratogênicos

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos teratogênicos da morfina em animais. Também não se sabe se a morfina pode causar danos fetais quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual).

Vários relatos da literatura indicam que a morfina administrada pela via subcutânea durante o período gestacional em camundongos e hamsters produziu anormalidades neurológicas, tissulares e esqueléticas.

O sulfato de morfina deve ser administrado em pacientes grávidas somente se a necessidade de analgesia por opioides claramente ultrapassar os riscos potenciais ao feto.

Trabalho de Parto e Parto

Opioides atravessam a placenta e podem produzir depressão respiratória e efeitos psico-fisiológicos em recém-nascidos.

A morfina intratecal e epidural (peridural) passam prontamente para a circulação fetal e podem resultar em depressão respiratória do recém-nascido. Deve-se observar atentamente recém-nascidos cujas mães receberam analgésicos opiaceos durante o parto, em relação aos sinais de depressão respiratória. Para a reversão de depressão respiratória induzida por opioides no recém-nascido, é recomendável ter disponível um antagonista opioide como a naloxona.

Estudos clínicos controlados mostraram que a administração epidural (peridural) tem pouco ou nenhum efeito sobre o alívio da dor do parto.

No entanto, estudos sugerem que na maioria dos casos a morfina pela via intratecal proporciona adequado alívio da dor, com pouco efeito sobre a duração da primeira fase de trabalho de parto. Uma infusão intravenosa contínua de naloxona, 0,6mg/hora, durante 24 horas após a injeção intratecal pode ser administrada para reduzir a incidência de potenciais efeitos adversos.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de opioides for necessário por um período prolongado em gestantes, estas devem ser alertadas sobre o risco de síndrome de abstinência neonatal e deve-se garantir que o tratamento adequado esteja disponível.

Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em Idosos

Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina epidural (peridural).

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Gênero

Embora haja evidência na literatura de maior consumo de sulfato de morfina pós-operatória nos homens em comparação com as mulheres, diferenças clinicamente significativas nos resultados analgésicos e parâmetros farmacocinéticos não foram consistentemente demonstradas.

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

Pacientes com Risco Especial

A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e *delirium tremens*.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos. Monitorar os pacientes com histórico de distúrbios convulsivos para o controle das crises durante tratamento com sulfato de morfina.

Mantenha a solução injetável de sulfato de morfina fora do alcance das crianças. Em caso de ingestão acidental, procurar ajuda médica emergencial imediatamente.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano

O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Nestes pacientes, os possíveis efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina e seu potencial para elevar a pressão do líquido cefalorraquidiano (resultante da vasodilatação seguida de retenção de CO_2) podem ser acentuadamente exagerados. Também podem ocorrer variações pupilares (miose). Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Os médicos devem ter em mente a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência Renal ou Hepática

A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal. Portanto, extremo cuidado deve ser dado quando se administra morfina via intratecal ou epidural (peridural) à pacientes nessas condições, visto que os altos níveis de sulfato de morfina sanguínea, devido à redução do *clearance*, podem levar alguns dias para diminuir.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático

Como uma quantidade significante de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonicidade da musculatura lisa pode resultar em cólica biliar, dificuldade para urinar e possível retenção urinária, deve-se considerar os riscos inerentes ao cateterismo uretral, (ex: sepse), especialmente no período perioperatório.

Desordens do sistema urinário

O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrofia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória

A depressão respiratória é a reação adversa de principal risco do uso de sulfato de morfina. Deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.

A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte. O tratamento pode incluir observação atenta, medidas de suporte e uso de antagonistas opiáceos, dependendo do estado clínico do paciente.

Nos pacientes de risco, deve-se considerar o uso de analgésicos não-opioides como alternativa, e utilizar sulfato de morfina somente sob supervisão médica e na menor dose eficaz. Para reduzir o risco de depressão respiratória, é essencial que seja administrado a dose adequada e haja titulação do sulfato de morfina.

A ingestão acidental de até mesmo uma dose de sulfato de morfina, especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e morte devido a uma superdose.

Efeito Hipotensivo

A administração de morfina pode resultar em hipotensão grave incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais e em pacientes que tenham alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos. Evitar o uso de sulfato de morfina em pacientes com choque circulatório.

Insuficiência Adrenal

Casos de insuficiência adrenal foram relatados com o uso de opioides, mais frequentemente com mais de um 1 mês de uso. A presença de insuficiência adrenal pode incluir sintomas não específicos e sinais, incluindo náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e pressão arterial baixa. Se a insuficiência adrenal é suspeita, confirmar o diagnóstico com os testes de diagnóstico o mais rapidamente possível. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteroides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteroides até que a função adrenal esteja recuperada. Não há nenhum opioide específico que é mais provável de ser associado com insuficiência adrenal.

Efeitos Gastrointestinais

Sulfato de morfina é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal.

Monitorar pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, por agravamento dos sintomas. A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Efeito ao dirigir veículos e operar máquinas

O sulfato de morfina pode prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para realizar atividades potencialmente perigosas, como dirigir veículos ou operar máquinas.

Feocromocitoma

A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, desse modo, estimular a liberação de catecolamina tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

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

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: a morfina deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazídicos, outros tranquilizantes e álcool) devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Relaxantes Musculares: a morfina pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes e levar a um certo grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: analgésicos agonistas/antagonistas (por exemplo, nalbufina) devem ser administrados com cautela em pacientes que estão em tratamento com analgésicos opioides agonistas.

Nesta situação a associação de analgésicos agonistas/antagonistas pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (IMAO): a morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Nestes casos recomenda-se suspender o tratamento por pelo menos 14 dias devido à possibilidade de potencialização de efeitos do opioide como ansiedade, confusão mental, depressão respiratória e coma.

Cimetidina: em relato isolado, a administração concomitante de sulfato de morfina e cimetidina causou apneia, confusão, e espasmo muscular. Os pacientes devem ser monitorados em relação ao aumento da depressão respiratória e depressão do SNC.

Diuréticos: a morfina pode reduzir a eficácia dos diuréticos pela indução da liberação de hormônios antidiuréticos. Morfina pode levar à retenção urinária por espasmo do esfíncter da bexiga em homens com prostatismo.

Antibióticos: há algumas evidências de que a capacidade indutora enzimática da rifampicina pode reduzir as concentrações séricas de morfina e diminuir seu efeito analgésico; indução das enzimas responsáveis pela conversão de morfina para o metabólito ativo glicuronato não pareceu ocorrer.

Benzodiazepínicos: efeito sedativo aditivo pode ser esperado entre os analgésicos opioides e benzodiazepínicos.

Este efeito aditivo tem sido relatado quando há associação de morfina e midazolam.

Cisaprida: tem sido relatado aumento da concentração de morfina no plasma quando há administração concomitante de cisaprida por via oral.

Anestésicos locais: o uso prévio de cloroprocaína epidural (peridural) foi relacionado à redução da duração da analgesia epidural (peridural) da morfina.

Metoclopramida: a metoclopramida potencializa a depressão do SNC causada pela morfina. O efeito da metoclopramida sobre a motilidade gástrica é reduzido pela morfina.

Antidepressivos tricíclicos: quando administrados a pacientes com câncer, em uso de solução oral de morfina, a clomipramida e a amitriptilina aumentaram significativamente a disponibilidade de morfina no plasma. Nota-se, entretanto, que a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina por esses fármacos pode ser atribuída apenas pelo aumento da biodisponibilidade da morfina. A dose de tricíclicos a ser utilizada concomitantemente com morfina, em tratamento da dor de câncer, é melhor estipulada pela avaliação clínica do que por dados farmacocinéticos.

Fármacos serotoninérgicos: o uso concomitante de opioides com outros fármacos que afetam o sistema neurotransmissor serotoninérgico, como os inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ADTs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT3, fármacos que afetam o sistema neurotransmissor de serotonina (por exemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), e inibidores da monoamina oxidase, resultou na síndrome serotoninérgica.

Anticolinérgicos: anticolinérgicos ou outros medicamentos com atividade anticolinérgica, quando usados concomitantemente com analgésicos opiáceos podem resultar num risco aumentado de retenção urinária e / ou constipação grave, o que pode levar a íleo paralítico.

Inibidores da Glicoproteína P: inibidores da glicoproteína P (por exemplo, quinidina) podem aumentar a absorção / exposição de sulfato de morfina em cerca de duas vezes. Portanto, tenha cuidado quando o sulfato de morfina for co-administrado com inibidores da glicoproteína P.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

O sulfato de morfina deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz. Não deve ser congelado e nem autoclavado.

Aspectos físicos: ampolas de vidro âmbar contendo 1mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada, 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

O sulfato de morfina é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração intravenosa, intramuscular, epidural (peridural) e intratecal.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural (peridural) e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural (peridural), o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.

Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural (peridural) é empregada, o paciente deve ficar sob observação por pessoal técnico especializado e com acesso a equipamentos de ressuscitação, por no mínimo 24 horas. Foi relatada depressão respiratória grave, até 24 horas após administração intratecal ou epidural (peridural).

Utilizar técnica asséptica para administração.

POSOLOGIA:

Administração Intramuscular

A dose inicial deverá ser de 5 a 20mg/70kg de peso.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 120mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

Administração Intravenosa

A dose inicial deverá ser de 2 a 10mg/70kg de peso. Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 60 a 90mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Administração Epidural (Peridural)

O sulfato de morfina deverá ser administrado por via epidural (peridural) somente por médicos com experiência na técnica, e somente em locais onde o adequado monitoramento do paciente seja possível. Equipamento de ressuscitação e específico antagonista (naloxona injetável) deverão estar imediatamente disponíveis para o controle da depressão respiratória, bem como das complicações resultantes de uma inadvertida injeção intratecal ou intravascular. Os pacientes deverão ser monitorados durante 24 horas após cada dose, porque uma depressão respiratória tardia pode ocorrer.

A localização correta da agulha ou do cateter no espaço epidural (peridural) deve ser verificada antes da injeção de sulfato de morfina.

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:

a) aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.

b) administração de 5mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Dose para via epidural (peridural) em adultos: A dose inicial de 2 a 5mg na região lombar pode proporcionar alívio da dor por até 24 horas e, se o adequado alívio da dor não for alcançado dentro de 1 hora, administrar cuidadosamente doses incrementais de 1 a 2mg em intervalos suficientes para assegurar a eficácia necessária. Dose máxima diária: 10mg.

Para infusão contínua, uma dose inicial de 2 a 4mg/24horas é recomendada.

Doses complementares de 1 a 2mg podem ser administradas se o alívio da dor não foi alcançado inicialmente.

Administração Intratecal

A dose intratecal é normalmente 1/10 da dose epidural (peridural).

Dose para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,05 a 0,2mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1mg de sulfato de morfina pentaidratada.

Procedimentos Obstétricos e Ginecológicos

Considerando a analgesia multimodal, injeção de 0,03 a 0,1mg da dose pode proporcionar analgesia pós-operatória em procedimentos obstétricos e ginecológicos.

Repetidas injeções intratecais de sulfato de morfina não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

A administração via epidural (peridural) e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Pacientes idosos:

Deve haver cautela na administração de sulfato de morfina para pacientes idosos ou debilitados. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA (VIBRAC)



Deixar 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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).
A administração epidural (peridural) ou intratecal não elimina os riscos de reações adversas comuns aos analgésicos opioides sistêmicos.
Pode haver risco de dependência física, levando à síndrome de abstinência quando o fármaco é descontinuado.
O efeito mais sério observado durante a administração de sulfato de morfina é a depressão respiratória. Essa depressão pode ser grave e requerer intervenção.
A depressão respiratória pode ocorrer logo após a administração devido à redistribuição aos centros respiratórios no SNC.
Pode também ocorrer depressão respiratória tardia em até 24 horas após a administração do produto.
A administração intratecal e/ou em áreas torácicas causam mais depressão respiratória do que a epidural (peridural) e/ou injeção em áreas lombares.
Reação muito comum (> 10%): respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial; lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta.
Reação de frequência desconhecida: visão turva, convulsões, diminuição da frequência de micção, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em urinar (gotejamento), retenção urinária, tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada, dor ao urinar, sudorese, cansaço ou fraqueza, períodos menstruais irregulares ou ausentes, ansiedade, confusão, diminuição da libido, delírios, despersonalização, falsa ou incomum sensação de bem-estar, alucinações, dor de cabeça, incapacidade de ter ou manter uma ereção, prurido cutâneo, perda da capacidade sexual, do desejo ou do desempenho, náuseas e vômitos, suspensão da menstruação, sedação, constipação, euforia, desconforto, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais, mioclonia, batimento cardíaco acelerado, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem e hipotensão.
Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sinais e Sintomas
A superdose com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração *Cheyne-Stokes*, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca e óbito.
Tratamento
A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.
O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.
Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4mg) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração.
Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.
Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.
Reversão completa ou abrupta à superdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:
MS: 1.1343.0163
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

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Rev.03

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	30/12/2008	439798/08-3	1418 – GENERICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Anuído	Adequação à resolução RDC 140/2003.	VPS	10,0 mg/mL - CX contendo 05, 50, e 100 AMPs de 1 mL.
NA	NA	NA	23/11/2012	0947349/12-1	1418 – GENERICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Anuído	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	10,0 mg/mL - CX contendo 100 AMPs de 1 mL.
07/12/2016	2570954/16-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	10,0 mg/mL - CX contendo 100 AMPs de 1 mL.
28/03/2018	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; Inclusão de apresentação.	VPS	10,0 mg/mL - CX contendo 50 e 100 AMPs de 1 mL

SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA

Belfar Ltda.

Pomada dermatológica

5 mg/g + 250 UI/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

sulfato de neomicina 5 mg/g + bacitracina zíncica 250 UI/g
Medicamento Genérico, Lei nº 9787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Pomada dermatológica em embalagens contendo 1 ou 50 bisnagas de 10 g ou 15 g.

USO DERMATOLÓGICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada g da pomada contém:
sulfato de neomicina ..... 5 mg (equivalente a 3,5 mg de neomicina base)
bacitracina zíncica ..... 3,57 mg (equivalente a 250 UI)
excipientes q.s.p. ..... 1 g

* vaselina sólida (petrolato amarelo), lanolina anidra, parafina sólida, óleo mineral (petrolato líquido), metilparabeno e propilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
No tratamento de infecções bacterianas da pele e de mucosas, causadas por microrganismos 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 pele e mucosas), ausência virtual de absorção tópica, boa tolerabilidade tissular (raramente ocasiona reações de sensibilidade). Além do mais, os antibióticos presentes no 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 *Proce dures 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-tissues wounds 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 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 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
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
Sulfato de neomicina + bacitracina zíncica deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 ºC). Proteger da luz.

Prazo de validade: 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 do produto pomada homogênea e amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

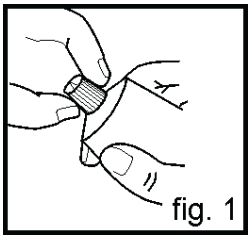
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

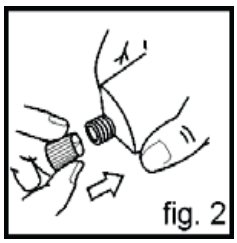
– **Posologia:**

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.

– **Informações para abertura da 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.
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 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A ocorrência de superdose é pouco provável pela via de administração tópica e pelo fato de os 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

Registro: 1.0571.0163
Registrado e produzido: Belfar Ltda.
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Rua Alair Marques Rodrigues, nº 516, Belo Horizonte (MG) – CEP 31.560-220

SAC: 0800 031 0055

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/06/2021.

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	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/02/2021	0465552/21-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	–	VPS	– 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 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 15 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G
31/10/2023	1191180/23-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS SÍMBOLO DE RECICLAGEM	VPS	– 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 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 15 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
31/10/2024	Gerado no momento do peticionamento.	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	DIZERES LEGAIS	VPS	– 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 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 15 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BACINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	BELFAR LTDA	**CNPJ**	18.324.343/0001-77	**Autorização**	1.00.571-1
Processo	25000.002264/9734	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	22/10/1997
Nome Comercial	BACINA	**Registro**	105710082	**Vencimento do registro**	10/2027
Princípio Ativo	SULFATO DE NEOMICINA, BACITRACINA ZÍNCICA			**Medicamento de referência**	Nebacetin®
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS			**ATC**	
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	(5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT BG AL X 15 G ATIVA	1057100820017	Pomada	04/06/2001	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	(5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT BG AL X 10 G ATIVA	1057100820025	Pomada	22/10/1997	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	(5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G ATIVA	1057100820033	Pomada	22/10/1997	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	(5 MG + 250 UI)/G POM DERM CT 50 BG AL X 10 G ATIVA	1057100820041	Pomada	22/10/1997	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE NEOMICINA BACITRACINA ZÍNCICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Bisnaga de alumínio (Bisnaga com 15 g em alumínio revestido com verniz epoxi dourado) • Secundária - Cartucho (de cartolina)				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** BELFAR LTDA **CNPJ:** - 18.324.343/0001-77 **Endereço:** BELO HORIZONTE - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** Belfar Limitada **CNPJ:** - 18.324.343/0005-09 **Endereço:** - - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária				
Via de Administração	DERMATOLÓGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Sem Tarja				
Apresentação fracionada	Não				

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TERBUTIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	**Autorização**	1.00.497-7
Processo	25000.014750/9911	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	20/12/1999
Nome Comercial	TERBUTIL	**Registro**	104971176	**Vencimento do Registro**	12/2029
Princípio Ativo	SULFATO DE TERBUTALINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			**ATC**	BRONCODILATADORES
Parecer Público	-	**Bula Paciente**	PDF	**Bula Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,5 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049711760010	SOLUÇAO INJETAVEL	20/12/1999	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE TERBUTALINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	• ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL • UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0005-41 - POUSO ALEGRE - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,5 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 1 ML ATIVA	1049711760029	SOLUÇAO INJETAVEL	20/12/1999	24 meses

Princípio Ativo	SULFATO DE TERBUTALINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	• ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL • UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0005-41 - POUSO ALEGRE - MG - BRASIL
Via de Administração	INTRAMUSCULAR/INTRAVENOSO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

TERBUTIL®

(sulfato de terbutalina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Solução injetável

0,5 mg/mL

TERBUTIL®

sulfato de terbutalina

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 0,5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO POR INFUSÃO / SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
sulfato de terbutalina..... .....0,5 mg
Veículo: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
TERBUTIL é destinado ao tratamento da asma brônquica, bronquite crônica, enfisema e outras pneumopatias que apresentem broncoespasmo. Também é indicado como miorrelaxante uterino no manuseio do trabalho de parto prematuro não complicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos demonstram a eficácia e segurança da terbutalina administrada por via subcutânea na dose de 0,5 mg quando comparada à epinefrina subcutânea em pacientes com asma. Depois de controlar os fatores de exposição no ambiente, 28 pacientes participaram de um estudo duplo-cego e cruzado durante 4 dias. Todos os pacientes apresentaram respostas significativas às duas doses de terbutalina e a epinefrina quando comparados com o placebo [o volume de ar expirado em 1 segundo (FEV1) teve um aumento maior que 15%]. Conclui-se que a terbutalina é tão eficaz quanto à epinefrina na reversão do broncoespasmo e pode ser considerada como medicamento de escolha para asmáticos.[1]
Injeções repetidas de terbutalina por via subcutânea nas doses de 0,25 mg a 0,3 mg em cada 12 a 15 minutos foi eficaz no tratamento da asma refratária em pacientes pediátricos. A dose total chegou a 4,8 mg em 6 horas e 10 mg em um período de 24 horas.[2]
Cinquenta pacientes tiveram suas contrações uterinas controladas eficazmente e o prolongamento da gravidez quando tratadas com infusão continua por via subcutânea na dose de 0,05 mg/hora de terbutalina. Para controlar o aumento periódico nas contrações, um *bolus* de 250 mcg foi administrado regularmente. Quarenta e quatro pacientes tiveram a gestação continuada com mais de 36 semanas; 4 tiveram o parto entre 35 e 36 semanas. O prolongamento da gravidez desde o início da terapia com terbutalina via subcutânea foi de 6,6 semanas. Cerca de 78% chegaram bem a enfermaria e a média de estadia foi de 2,13 dias.[3]
A terbutalina mostra-se segura quando administrada por via endovenosa na dose de 1 a 5 mcg/kg/min em crianças com asma aguda severa, nos parâmetros de frequência cardíaca, pressão arterial e eletrólitos sanguíneos.[4]
Estudo detectou 98% de sucesso no uso de terbutalina como relaxante uterino em trabalho de parto prematuro[3], sendo segura e eficaz na dose de 0,25 mcg.[5]

Referências bibliográficas
1. H.J.Schwartz, J.J. Trautlein, A.R. Goldstein. Acute effects of terbutaline and epinephrine on asthma double-blind crossover placebo study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 58, Issue 4, 1976, Pages 516-522.
2. Tipton WR & Nelson HS: Frequent parenteral terbutaline in the treatment of status asthmaticus in children. Ann Allergy 1987, 58: 252-256.
3. Adkins RT, Van Hooydonk JE, Bressman PL, *et al*: Prevention of preterm death: early detection and aggressive treatment with terbutaline. South Med J 1993; 86: 157-164.
4. Mamatha Kambalapalli, S. Nichani S. Upadhyayula. Safety of intravenous terbutaline in acute severe asthma: a retrospective study. Acta Pædiatrica. Volume 94, Issue 9, Pages 1214 – 1217. Published Online: 2 Jan 2007
5. Shekarloo, A.; Mendez-Bauer, C.; Cook, V.; Freese, U. Terbutaline (intravenous bolus) for the treatment of acute intrapartum fetal distress. Obstetric Anesthesia Digest: October 1989 – Volume 9 – Issue 3 – pg 141-142.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
A terbutalina é uma amina simpatomimética sintética que tem o nome químico sulfato álcool alfa-((terc-butilamino)metil)-3,5-di-hidrobenzil. Estruturalmente, a terbutalina é diferente da epinefrina, isoproterenol e isoetarina, pois apresenta um grupo butil terciário no átomo de nitrogênio. Este grupo aparentemente evita a ativação da monoamino oxidase que ocorre com os outros medicamentos. Além disso, essa substituição permite uma duração maior do efeito (4 a 5 horas) e apresenta maior efeito brônquico do que efeitos cardíacos.
A terbutalina é um agonista adrenérgico que estimula predominantemente os receptores beta-2, produzindo relaxamento do músculo liso bronquial, inibição do edema causado por mediadores endógenos, aumento do movimento mucociliar e relaxamento do músculo uterino.
Acredita-se que os efeitos farmacológicos de todos os agonistas beta-adrenérgicos são causados pela ativação da adenil ciclase que catalisa a conversão de ATP para AMP-cíclico. O AMP-cíclico causa um leve relaxamento muscular.
A terbutalina tem sido largamente usada por muitos anos para promover alívio do broncoespasmo, sem identificação de qualquer área de preocupação.

Farmacocinética
Absorção
Após a injeção subcutânea, o efeito broncodilatador se inicia dentro de 5 a 15 minutos e o efeito máximo é alcançado dentro de 30 minutos.

Metabolismo e excreção
A terbutalina é metabolizada principalmente por conjugação com ácido sulfúrico e excretada como sulfato conjugado, não sendo formados metabólitos ativos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 16 horas. Após a administração endovenosa ou subcutânea, 90% da terbutalina é excretada pelos rins em 48-96 horas, sendo 60% de terbutalina não metabolizada. O maior efeito tóxico da terbutalina é igual ou menos acentuado do que aqueles de outros agonistas beta-receptores.

4. CONTRAINDICAÇÕES
TERBUTIL é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Gravidez e trabalho de parto
TERBUTIL é contraindicado em casos de infecção intrauterina, pré-eclâmpsia grave, placenta prévia, hemorragia pré-parto de qualquer etiologia, compressão do cordão umbilical ou qualquer outra condição da mãe ou do feto que contraindique o prolongamento da gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Como para todos os agonistas beta-2, deve-se observar pacientes com tireotoxicose e pacientes com distúrbios cardiovasculares graves, como cardiomiopatia hipertrófica, isquemia cardíaca, taquidisritmia ou insuficiência cardíaca grave.
Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com problemas de cardíacos, de tireoide, diabetes, ou histórico de convulsões.
Devido ao risco de hiperglicemia recomenda-se realizar testes de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.
Hipocalemia potencialmente séria pode resultar da terapia com agonistas beta-2.
Devem ser tomados cuidados especiais em pacientes com asma aguda grave, pois o risco associado pode ser aumentado por hipóxia.
Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de dor forte no tórax (angina), doença cardíaca, problemas no ritmo cardíaco, pressão alta ou problemas de circulação.
Tratamentos com outros medicamentos podem afetar os níveis de potássio no sangue, que devem ser monitorados (ver item "6. Interações medicamentosas").
Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

Gravidez e amamentação
Não foram relatados efeitos teratogênicos em humanos e em animais, entretanto recomenda-se cuidado durante o primeiro trimestre da gravidez.
Hipoglicemia transitória tem sido relatada em bebês prematuros após tratamento da mãe com agonista beta-2.
A terbutalina (princípio ativo do TERBUTIL) passa para o leite materno, entretanto, nas doses terapêuticas, a influência na criança não é provável.
Como para qualquer outro medicamento, este somente deve ser usado durante a gravidez e amamentação se, a critério médico, os benefícios superarem os possíveis riscos.

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

Uso em crianças
Apesar das doses terapêuticas para crianças com menos de 12 anos já terem sido estabelecidas, ainda estão sendo realizados estudos para confirmação da eficácia e da segurança do medicamento nesta faixa etária.

Uso em pacientes idosos
Não há recomendações especiais relacionadas com a idade do paciente.

Dirigir veículos ou operar máquinas
TERBUTIL não afeta a habilidade de operar máquinas ou dirigir veículos.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Betabloqueadores, especialmente os não seletivos, podem inibir parcial ou totalmente os efeitos dos agonistas beta.
A solução injetável de sulfato de terbutalina não deve ser misturada com soluções alcalinas (pH > 7,0).
Hipocalemia (diminuição do potássio no sangue) pode resultar de terapia com agonistas beta-2, e pode ser potencializada com tratamento concomitante com derivados de xantina, esteroides e diuréticos.

Interação medicamento-medicamento
O uso concomitante de antagonistas do receptor beta-adrenérgico (p. ex.: atenolol, propranolol) e agonista beta-2 (terbutalina) pode causar broncoespasmo severo e diminuição da eficácia do agonista beta-2.
O uso concomitante ou com menos de 2 semanas de intervalo de inibidores da MAO (p. ex.: isocarboxazida, fenelzina) com terbutalina pode causar aumento no risco de efeitos adversos cardiovasculares. A furozalidona (inibidor da MAO) também pode causar emergência ou urgência hipertensiva.
A succinilcolina utilizada juntamente com a terbutalina pode causar aumento do bloqueio neuromuscular da succinilcolina.
A combinação de teofilina e terbutalina ocasionalmente pode reduzir os níveis de teofilina.

Interferência em exames laboratoriais
Podem ocorrer hiperglicemia e hipocalemia.
O uso de terbutalina concomitantemente com iobeguano I 123 pode resultar em falso negativo em exames de imagem.

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).

Após aberto válido por 12 horas. Não armazenar ou reutilizar o produto após aberto.

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: solução incolor, límpida e 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
TERBUTIL pode ser utilizado por via subcutânea ou por infusão, conforme indicação terapêutica.

Via subcutânea
- Adultos: 0,5 mL a 1 mL por via subcutânea, até o máximo de quatro vezes ao dia.
- Crianças: ¼ a ½ da dose do adulto, a critério médico.
A dose de 0,5 mg não deverá ser excedida em um período de 4 horas.
- Trabalho de parto prematuro: as doses de TERBUTIL devem ser individualizadas, tomando-se em referência a supressão das contrações uterinas, aumento da frequência cardíaca e alterações na pressão sanguínea, que são fatores limitantes do uso de beta-2 estimulantes nesta indicação. Esses parâmetros deverão ser cuidadosamente controlados durante a administração do medicamento.

Via infusão
Diluir 5 mg (10 ampolas) em 1.000 mL de soro glicosado 5% (a solução preparada contém 5 mcg/mL) e administrar endovenosamente a uma velocidade de 20 a 30 gotas/ minuto.
A solução preparada deve ser utilizada dentro de 12 horas.

TERBUTIL não deve ser diluído em soluções alcalinas (pH > 7,0).
Solução salina deve ser evitada, pois pode aumentar o risco de edema pulmonar. Se a solução salina tiver que ser usada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.
TERBUTIL pode ser adicionado a soluções de infusão em garrafas de vidro ou bolsas plásticas de PVC.
Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A intensidade das reações adversas depende da dosagem e da via de administração. A titulação da dose final frequentemente reduz as reações adversas.
As reações adversas relatadas são todas características das aminas simpatomiméticas, como: tremor, nervosismo, palpitação, dor de cabeça, cãibras musculares; náusea ou boca seca; distúrbios do sono e de comportamento (p. ex.: agitação, hiperatividade e inquietação). A maioria desses efeitos, quando ocorrem, reverte espontaneamente dentro das duas primeiras semanas de tratamento.
Podem ocorrer efeitos adversos mais graves como: exantema e urticária; reação alérgica (coceira e urticária, inchaço nas mãos ou face, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, sensação de aperto no peito, dificuldade ao respirar); dor no tórax com batimento cardíaco rápido, vibrante ou irregular; tontura, sonolência ou desmaio; dor, vermelhidão ou inchaço debaixo da pele onde a injeção foi administrada; convulsões.
Quando são usadas altas doses do medicamento durante o tratamento de parto prematuro, as mães diabéticas podem desenvolver hiperglicemia e acidose láctica. Nessas pacientes deve-se monitorar a glicose e o balanço acidobásico.
Altas doses de estimulante beta-2 podem causar hipocalemia como resultado da redistribuição de potássio, mas geralmente não necessita de tratamento.
Foram relatados casos de edema pulmonar com o tratamento de parto prematuro. Também foi descrito um aumento da tendência ao sangramento em cesarianas.

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.

10. SUPERDOSE
Sintomas
Os possíveis sinais e sintomas da superdose são: náusea, vômito, hipertensão, cefaleia, diaforese, palidez, ansiedade, tremor, cãibras musculares, palpitações e arritmia. Pode ocorrer queda da pressão sanguínea.
Em casos mais graves de superdose os possíveis sinais e sintomas são: convulsões, derrame, edema pulmonar, cianose, isquemia ou infarto do miocárdio, disritmias, acidose, hipocalemia e necrose tecidual.
Hiperglicemia e acidose láctica podem ocorrer.
Agonistas beta-2 podem causar hipocalemia como resultado de redistribuição de potássio e geralmente não requer tratamento.

Tratamento
Normalmente, nenhum tratamento é requerido em caso de superdose.
Se houver suspeita de que quantidades significantes de terbutalina tenham sido ingeridas, as seguintes medidas devem ser levadas em consideração: lavagem gástrica ou carvão ativado.
Deve-se determinar o balanço acidobásico, glicemia e eletrólitos. Monitorar o ritmo cardíaco e a pressão sanguínea.
O melhor antídoto para a superdose com sulfato de terbutalina é um agente betabloqueador cardiosseletivo (como metropolol), porém drogas bloqueadoras de beta-receptores devem ser usadas com precaução em pacientes com história de broncoespasmo.
Deve-se administrar um expansor de volume se a redução da resistência vascular periférica mediada pelo beta-2 contribuir significativamente para a queda da pressão sanguínea.
Quando a superdose ocorre em trabalho de parto prematuro pode ocorrer edema pulmonar. Neste caso uma dose normal de um diurético (como furosemida) deve ser aplicada endovenosamente.
Caso ocorra aumento na tendência ao sangramento em cesariana deve-se administrar betabloqueador endovenosamente.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1176

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
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 São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



TERBUTIL®

(sulfato de terbutalina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Solução injetável

0,5 mg/mL

TERBUTIL®

sulfato de terbutalina

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 0,5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO POR INFUSÃO / SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
sulfato de terbutalina..... .....0,5 mg
Veículo: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
TERBUTIL é destinado ao tratamento da asma brônquica, bronquite crônica, enfisema e outras pneumopatias que apresentem broncoespasmo. Também é indicado como miorrelaxante uterino no manuseio do trabalho de parto prematuro não complicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos demonstram a eficácia e segurança da terbutalina administrada por via subcutânea na dose de 0,5 mg quando comparada à epinefrina subcutânea em pacientes com asma. Depois de controlar os fatores de exposição no ambiente, 28 pacientes participaram de um estudo duplo-cego e cruzado durante 4 dias. Todos os pacientes apresentaram respostas significativas às duas doses de terbutalina e a epinefrina quando comparados com o placebo [o volume de ar expirado em 1 segundo (FEV1) teve um aumento maior que 15%]. Conclui-se que a terbutalina é tão eficaz quanto à epinefrina na reversão do broncoespasmo e pode ser considerada como medicamento de escolha para asmáticos.[1]
Injeções repetidas de terbutalina por via subcutânea nas doses de 0,25 mg a 0,3 mg em cada 12 a 15 minutos foi eficaz no tratamento da asma refratária em pacientes pediátricos. A dose total chegou a 4,8 mg em 6 horas e 10 mg em um período de 24 horas.[2]
Cinquenta pacientes tiveram suas contrações uterinas controladas eficazmente e o prolongamento da gravidez quando tratadas com infusão continua por via subcutânea na dose de 0,05 mg/hora de terbutalina. Para controlar o aumento periódico nas contrações, um *bolus* de 250 mcg foi administrado regularmente. Quarenta e quatro pacientes tiveram a gestação continuada com mais de 36 semanas; 4 tiveram o parto entre 35 e 36 semanas. O prolongamento da gravidez desde o início da terapia com terbutalina via subcutânea foi de 6,6 semanas. Cerca de 78% chegaram bem a enfermaria e a média de estadia foi de 2,13 dias.[3]
A terbutalina mostra-se segura quando administrada por via endovenosa na dose de 1 a 5 mcg/kg/min em crianças com asma aguda severa, nos parâmetros de frequência cardíaca, pressão arterial e eletrólitos sanguíneos.[4]
Estudo detectou 98% de sucesso no uso de terbutalina como relaxante uterino em trabalho de parto prematuro[3], sendo segura e eficaz na dose de 0,25 mcg.[5]

Referências bibliográficas
1. H.J.Schwartz, J.J. Trautlein, A.R. Goldstein. Acute effects of terbutaline and epinephrine on asthma double-blind crossover placebo study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 58, Issue 4, 1976, Pages 516-522.
2. Tipton WR & Nelson HS: Frequent parenteral terbutaline in the treatment of status asthmaticus in children. Ann Allergy 1987, 58: 252-256.
3. Adkins RT, Van Hooydonk JE, Bressman PL, *et al*: Prevention of preterm death: early detection and aggressive treatment with terbutaline. South Med J 1993; 86: 157-164.
4. Mamatha Kambalapalli, S. Nichani S. Upadhyayula. Safety of intravenous terbutaline in acute severe asthma: a retrospective study. Acta Pædiatrica. Volume 94, Issue 9, Pages 1214 – 1217. Published Online: 2 Jan 2007
5. Shekarloo, A.; Mendez-Bauer, C.; Cook, V.; Freese, U. Terbutaline (intravenous bolus) for the treatment of acute intrapartum fetal distress. Obstetric Anesthesia Digest: October 1989 – Volume 9 – Issue 3 – pg 141-142.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
A terbutalina é uma amina simpatomimética sintética que tem o nome químico sulfato álcool alfa-((terc-butilamino)metil)-3,5-di-hidrobenzil. Estruturalmente, a terbutalina é diferente da epinefrina, isoproterenol e isoetarina, pois apresenta um grupo butil terciário no átomo de nitrogênio. Este grupo aparentemente evita a ativação da monoamino oxidase que ocorre com os outros medicamentos. Além disso, essa substituição permite uma duração maior do efeito (4 a 5 horas) e apresenta maior efeito brônquico do que efeitos cardíacos.
A terbutalina é um agonista adrenérgico que estimula predominantemente os receptores beta-2, produzindo relaxamento do músculo liso bronquial, inibição do edema causado por mediadores endógenos, aumento do movimento mucociliar e relaxamento do músculo uterino.
Acredita-se que os efeitos farmacológicos de todos os agonistas beta-adrenérgicos são causados pela ativação da adenil ciclase que catalisa a conversão de ATP para AMP-cíclico. O AMP-cíclico causa um leve relaxamento muscular.
A terbutalina tem sido largamente usada por muitos anos para promover alívio do broncoespasmo, sem identificação de qualquer área de preocupação.

Farmacocinética
Absorção
Após a injeção subcutânea, o efeito broncodilatador se inicia dentro de 5 a 15 minutos e o efeito máximo é alcançado dentro de 30 minutos.

Metabolismo e excreção
A terbutalina é metabolizada principalmente por conjugação com ácido sulfúrico e excretada como sulfato conjugado, não sendo formados metabólitos ativos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 16 horas. Após a administração endovenosa ou subcutânea, 90% da terbutalina é excretada pelos rins em 48-96 horas, sendo 60% de terbutalina não metabolizada. O maior efeito tóxico da terbutalina é igual ou menos acentuado do que aqueles de outros agonistas beta-receptores.

4. CONTRAINDICAÇÕES
TERBUTIL é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Gravidez e trabalho de parto
TERBUTIL é contraindicado em casos de infecção intrauterina, pré-eclâmpsia grave, placenta prévia, hemorragia pré-parto de qualquer etiologia, compressão do cordão umbilical ou qualquer outra condição da mãe ou do feto que contraindique o prolongamento da gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Como para todos os agonistas beta-2, deve-se observar pacientes com tireotoxicose e pacientes com distúrbios cardiovasculares graves, como cardiomiopatia hipertrófica, isquemia cardíaca, taquidisritmia ou insuficiência cardíaca grave.
Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com problemas de cardíacos, de tireoide, diabetes, ou histórico de convulsões.
Devido ao risco de hiperglicemia recomenda-se realizar testes de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.
Hipocalemia potencialmente séria pode resultar da terapia com agonistas beta-2.
Devem ser tomados cuidados especiais em pacientes com asma aguda grave, pois o risco associado pode ser aumentado por hipóxia.
Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de dor forte no tórax (angina), doença cardíaca, problemas no ritmo cardíaco, pressão alta ou problemas de circulação.
Tratamentos com outros medicamentos podem afetar os níveis de potássio no sangue, que devem ser monitorados (ver item "6. Interações medicamentosas").
Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

Gravidez e amamentação
Não foram relatados efeitos teratogênicos em humanos e em animais, entretanto recomenda-se cuidado durante o primeiro trimestre da gravidez.
Hipoglicemia transitória tem sido relatada em bebês prematuros após tratamento da mãe com agonista beta-2.
A terbutalina (princípio ativo do TERBUTIL) passa para o leite materno, entretanto, nas doses terapêuticas, a influência na criança não é provável.
Como para qualquer outro medicamento, este somente deve ser usado durante a gravidez e amamentação se, a critério médico, os benefícios superarem os possíveis riscos.

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

Uso em crianças
Apesar das doses terapêuticas para crianças com menos de 12 anos já terem sido estabelecidas, ainda estão sendo realizados estudos para confirmação da eficácia e da segurança do medicamento nesta faixa etária.

Uso em pacientes idosos
Não há recomendações especiais relacionadas com a idade do paciente.

Dirigir veículos ou operar máquinas
TERBUTIL não afeta a habilidade de operar máquinas ou dirigir veículos.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Betabloqueadores, especialmente os não seletivos, podem inibir parcial ou totalmente os efeitos dos agonistas beta.
A solução injetável de sulfato de terbutalina não deve ser misturada com soluções alcalinas (pH > 7,0).
Hipocalemia (diminuição do potássio no sangue) pode resultar de terapia com agonistas beta-2, e pode ser potencializada com tratamento concomitante com derivados de xantina, esteroides e diuréticos.

Interação medicamento-medicamento
O uso concomitante de antagonistas do receptor beta-adrenérgico (p. ex.: atenolol, propranolol) e agonista beta-2 (terbutalina) pode causar broncoespasmo severo e diminuição da eficácia do agonista beta-2.
O uso concomitante ou com menos de 2 semanas de intervalo de inibidores da MAO (p. ex.: isocarboxazida, fenelzina) com terbutalina pode causar aumento no risco de efeitos adversos cardiovasculares. A furozalidona (inibidor da MAO) também pode causar emergência ou urgência hipertensiva.
A succinilcolina utilizada juntamente com a terbutalina pode causar aumento do bloqueio neuromuscular da succinilcolina.
A combinação de teofilina e terbutalina ocasionalmente pode reduzir os níveis de teofilina.

Interferência em exames laboratoriais
Podem ocorrer hiperglicemia e hipocalemia.
O uso de terbutalina concomitantemente com iobeguano I 123 pode resultar em falso negativo em exames de imagem.

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).

Após aberto válido por 12 horas. Não armazenar ou reutilizar o produto após aberto.

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: solução incolor, límpida e 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
TERBUTIL pode ser utilizado por via subcutânea ou por infusão, conforme indicação terapêutica.

Via subcutânea
- Adultos: 0,5 mL a 1 mL por via subcutânea, até o máximo de quatro vezes ao dia.
- Crianças: ¼ a ½ da dose do adulto, a critério médico.
A dose de 0,5 mg não deverá ser excedida em um período de 4 horas.
- Trabalho de parto prematuro: as doses de TERBUTIL devem ser individualizadas, tomando-se em referência a supressão das contrações uterinas, aumento da frequência cardíaca e alterações na pressão sanguínea, que são fatores limitantes do uso de beta-2 estimulantes nesta indicação. Esses parâmetros deverão ser cuidadosamente controlados durante a administração do medicamento.

Via infusão
Diluir 5 mg (10 ampolas) em 1.000 mL de soro glicosado 5% (a solução preparada contém 5 mcg/mL) e administrar endovenosamente a uma velocidade de 20 a 30 gotas/ minuto.
A solução preparada deve ser utilizada dentro de 12 horas.

TERBUTIL não deve ser diluído em soluções alcalinas (pH > 7,0).
Solução salina deve ser evitada, pois pode aumentar o risco de edema pulmonar. Se a solução salina tiver que ser usada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.
TERBUTIL pode ser adicionado a soluções de infusão em garrafas de vidro ou bolsas plásticas de PVC.
Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A intensidade das reações adversas depende da dosagem e da via de administração. A titulação da dose final frequentemente reduz as reações adversas.
As reações adversas relatadas são todas características das aminas simpatomiméticas, como: tremor, nervosismo, palpitação, dor de cabeça, cãibras musculares; náusea ou boca seca; distúrbios do sono e de comportamento (p. ex.: agitação, hiperatividade e inquietação). A maioria desses efeitos, quando ocorrem, reverte espontaneamente dentro das duas primeiras semanas de tratamento.
Podem ocorrer efeitos adversos mais graves como: exantema e urticária; reação alérgica (coceira e urticária, inchaço nas mãos ou face, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, sensação de aperto no peito, dificuldade ao respirar); dor no tórax com batimento cardíaco rápido, vibrante ou irregular; tontura, sonolência ou desmaio; dor, vermelhidão ou inchaço debaixo da pele onde a injeção foi administrada; convulsões.
Quando são usadas altas doses do medicamento durante o tratamento de parto prematuro, as mães diabéticas podem desenvolver hiperglicemia e acidose láctica. Nessas pacientes deve-se monitorar a glicose e o balanço acidobásico.
Altas doses de estimulante beta-2 podem causar hipocalemia como resultado da redistribuição de potássio, mas geralmente não necessita de tratamento.
Foram relatados casos de edema pulmonar com o tratamento de parto prematuro. Também foi descrito um aumento da tendência ao sangramento em cesarianas.

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.

10. SUPERDOSE
Sintomas
Os possíveis sinais e sintomas da superdose são: náusea, vômito, hipertensão, cefaleia, diaforese, palidez, ansiedade, tremor, cãibras musculares, palpitações e arritmia. Pode ocorrer queda da pressão sanguínea.
Em casos mais graves de superdose os possíveis sinais e sintomas são: convulsões, derrame, edema pulmonar, cianose, isquemia ou infarto do miocárdio, disritmias, acidose, hipocalemia e necrose tecidual.
Hiperglicemia e acidose láctica podem ocorrer.
Agonistas beta-2 podem causar hipocalemia como resultado de redistribuição de potássio e geralmente não requer tratamento.

Tratamento
Normalmente, nenhum tratamento é requerido em caso de superdose.
Se houver suspeita de que quantidades significantes de terbutalina tenham sido ingeridas, as seguintes medidas devem ser levadas em consideração: lavagem gástrica ou carvão ativado.
Deve-se determinar o balanço acidobásico, glicemia e eletrólitos. Monitorar o ritmo cardíaco e a pressão sanguínea.
O melhor antídoto para a superdose com sulfato de terbutalina é um agente betabloqueador cardiosseletivo (como metropolol), porém drogas bloqueadoras de beta-receptores devem ser usadas com precaução em pacientes com história de broncoespasmo.
Deve-se administrar um expansor de volume se a redução da resistência vascular periférica mediada pelo beta-2 contribuir significativamente para a queda da pressão sanguínea.
Quando a superdose ocorre em trabalho de parto prematuro pode ocorrer edema pulmonar. Neste caso uma dose normal de um diurético (como furosemida) deve ser aplicada endovenosamente.
Caso ocorra aumento na tendência ao sangramento em cesariana deve-se administrar betabloqueador endovenosamente.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1176

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
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 São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:
Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Av. Ibirama, 518.
Bairro Jardim Pirajussara
Taboão da Serra – SP – CEP: 06785-300
CNPJ: 19.426.695/0001-04
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Histórico de Alteração para Bula
Anexo B

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**
05/05/2016	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	1154958/16-1	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	14/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,5 mg/mL
28/10/2015	0946879/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2015	0946879/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2015	Padronizações IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO 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? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	VP VPS	Solução injetável 0,5 mg/mL

18/06/2014	0483761/14-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0483761/14-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	Dizeres Legais	VP VPS	Solução injetável 0,5 mg/mL
05/06/2014	0445951/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	0445951/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	Composição	VPS	Solução injetável 0,5 mg/mL
10/04/2014	0271449/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2014	0271449/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 0,5 mg/mL

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SUCCITRAT					
Nome da Empresa Detentora do Registro	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	**CNPJ**	58.430.828/0001-60	**Autorização**	1.01.637-7
Processo	25351.323722/2013-80	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	29/07/2013
Nome Comercial	SUCCITRAT	**Registro**	116370078	**Vencimento do registro**	09/2028
Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR			**ATC**	BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG PO INJ IV/IM CT FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780017	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses
Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				

Via de Administração	INTRAMUSCULAR INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
2	500 MG PO INJ IV/IM CT FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780025	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses

Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico

Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG PO INJ IV/IM CX 10 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780033	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses

Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100 MG PO INJ IV/IM CX 20 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780041	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses
Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 MG PO INJ IV/IM CX 100 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780051	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses
Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO				

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG PO INJ IV/IM CX 10 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780068	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses

Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG PO INJ IV/IM CX 20 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780076	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses

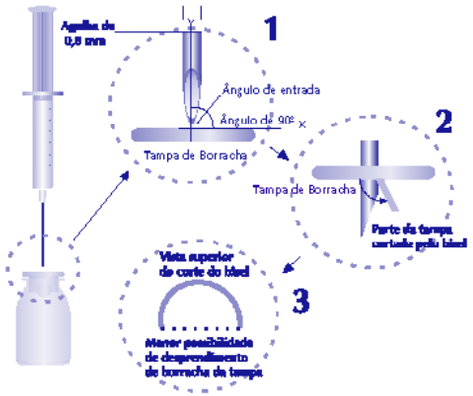
Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG PO INJ IV/IM CX 100 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1163700780084	PO INJETAVEL	29/07/2013	24 meses

Princípio Ativo	CLORETO DE SUXAMETÔNIO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CAIXA DE PAPELAO ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** Blau Farmacêutica S.A. **CNPJ:** - 58.430.828/0013-01 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA INTRAMUSCULAR
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não



A dosagem de suxametônio deve ser individualizada e sempre determinada pelo médico após avaliação cuidadosa do paciente.

Adultos:
Cirurgias de curta duração: A dose média necessária para produzir bloqueio neuromuscular e facilitar a intubação traqueal é de 0,6 mg/kg, administrada intravenosamente. A dose ótima varia entre indivíduos e pode ser de 0,3-1,1 mg/kg de peso corporal para adultos; o bloqueio neuromuscular ocorre ao redor de 1 minuto após a administração nesta faixa de doses; bloqueio máximo pode persistir por cerca de 2 minutos, ocorrendo em seguida a reversão entre 4-6 minutos. Por outro lado, doses mais altas podem resultar em bloqueio mais prolongado. Uma dose teste de 5 a 10 mg pode ser empregada para se determinar a sensibilidade do paciente ao suxametônio, bem como o tempo necessário para reversão individual.

Cirurgias de longa duração: A dose de suxametônio administrada por infusão depende da duração do procedimento cirúrgico e do grau de relaxamento desejado. A taxa média para um adulto varia entre 2,5 e 4,3 mg/minuto. Soluções contendo 1 a 2 mg de suxametônio/mL têm sido comumente empregadas para infusão contínua. Uma solução mais diluída (1 mg/mL) é provavelmente preferível do ponto de vista de facilidade de controle da taxa de administração da droga e, consequentemente, do relaxamento. Esta solução intravenosa contendo 1 mg/mL pode ser administrada a uma taxa de 0,5 mg (0,5 mL) a 10 mg (10 mL) por minuto para se obter o relaxamento desejado. A quantidade necessária por minuto dependerá da resposta individual do paciente, bem como do grau de relaxamento requerido. Deve-se evitar sobrecarregar a circulação com altos volumes de fluido. Recomenda-se que a função neuromuscular seja cuidadosamente monitorizada com um estimulador de nervo periférico, quando do emprego de suxametônio por infusão contínua, a fim de evitar superdosagem, detectar desenvolvimento de bloqueio de fase II, acompanhar sua taxa de recuperação, bem como avaliar os efeitos dos agentes reversores. Injeções intravenosas intermitentes de suxametônio podem ser também empregadas para propiciar relaxamento muscular em procedimentos de longa duração.
Uma injeção intravenosa de 0,3 a 1,1 mg/kg de peso corporal pode ser administrada inicialmente, seguida por injeções subsequentes de 0,04 a 0,07 mg/kg, em intervalos apropriados, para manter o grau de relaxamento requerido.

Pediatria:
Para intubação traqueal de emergência ou em situações onde a imediata manutenção da patência das vias aéreas é absolutamente necessária, a dose intravenosa de suxametônio é de 2 mg/kg para lactentes e crianças menores; para crianças mais velhas e adolescentes, a dose é de 1 mg/kg (veja Contraindicações e Precauções - Uso em pediatria).
Raramente, a administração de suxametônio por via intravenosa em lactentes e crianças menores pode resultar em arritmias ventriculares malignas e parada cardíaca secundária à rabdomiólise aguda com hiperpotassemia. Em tais situações, deve-se suspeitar de eventual miopatia de base. A administração por via intravenosa de suxametônio em lactentes e crianças menores pode resultar em bradicardia ou, raramente, assístole. Assim como em adultos, a incidência de bradiarritmias em crianças é mais alta após uma segunda dose de suxametônio. A ocorrência de bradicardias pode ser reduzida através do emprego da atropina no pré-tratamento.

Uso intramuscular
Se necessário e no caso de acesso venoso complicado, o suxametônio pode ser administrado intramuscularmente. Uma dose de até 3-4 mg/kg pode ser empregada, mas não mais que uma dose total de 150 mg deve ser administrada por esta via. O início de ação do suxametônio, quando administrado pela via intramuscular, é usualmente observado ao redor de 2-3 minutos.

Superdosagem:
A superdosagem com o suxametônio pode resultar em bloqueio neuromuscular além do tempo necessário para a cirurgia e anestesia. Isto pode ser manifestado pela fraqueza da musculatura esquelética, reserva respiratória diminuída, baixo volume corrente ou apnéia. O tratamento primário é a manutenção da patência das vias aéreas e suporte respiratório até que a recuperação da respiração esteja assegurada. Dependendo da dose e duração da administração do suxametônio, o bloqueio neuromuscular despolarizante característico (fase I) pode tornar-se um bloqueio com características superficialmente similares às de um bloqueio não-despolarizante (fase II).

Pacientes idosos:
O produto pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas as precauções comuns ao medicamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS
Lote, fabricação e validade: vide embalagem.

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
km 30,5 nº 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 - Cotia - SP
Indústria Brasileira

Reg. MS nº 1.1637.0078
Farm. Resp.: Satoro Tabuchi
CRF-SP nº 4.931

SAC 0800-7016399
sac@blau.com.br

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, 84
CEP 05566-000 - São Paulo - SP
Indústria Brasileira

QUALIDADE Blau

B-21225-06

SUCCITRAT®
cloreto de suxametônio

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Forma Farmacêutica e Apresentação:
Pó injetável: Embalagem contendo 1 frasco-ampola nas concentrações de 100 ou 500 mg.

Via de administração: Intravenosa e Intramuscular

Composição:
Cada frasco-ampola contém 100 ou 500 mg de cloreto de suxametônio.

Cuidados de Conservação:
Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e proteger da umidade.

Atenção:
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento, sob o risco de não produzir os efeitos desejados.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características
O cloreto de suxametônio, também conhecido como succinilcolina, é um bloqueador neuromuscular do tipo despolarizante.
Os bloqueadores neuromusculares produzem paralisia do músculo esquelético por bloquearem a transmissão neuronal na junção neuromuscular. A paralisia inicialmente é seletiva e, geralmente, aparece nos seguintes músculos de forma consecutiva: músculos elevadores da face, músculos da mastigação, músculos dos membros, músculos abdominais, músculos da glote e, finalmente, os músculos intercostais e diafragma. Os bloqueadores neuromusculares não têm efeito sobre o nível de consciência e sobre a dor.
Os bloqueadores neuromusculares despolarizantes, que agem por despolarização prolongada, competem com a acetilcolina para ocupar os receptores colinérgicos da placa motora. Como a acetilcolina, combinam-se com os receptores para produzir despolarização da membrana pós-sináptica, com consequente excitação da placa e resposta muscular; no entanto, devido à sua elevada afinidade pelos receptores colinérgicos e sua resistência à ação da enzima acetilcolinesterase verdadeira, produzem uma despolarização mais prolongada que a da acetilcolina. Sua metabolização é mais lenta pela ação da pseudocolinesterase do plasma e fígado. Clinicamente, após a administração de suxametônio, inicialmente ocorrem contrações musculares transitórias, geralmente visíveis como fasciculações, seguido de total relaxamento da transmissão neuromuscular. Com o suxametônio, o relaxamento tem duração relativamente rápida, de poucos minutos.
Este tipo de bloqueio neuromuscular pode ser potencializado pelos anticolinesterásicos.
O uso prolongado dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes, pode produzir um bloqueio neuromuscular que se parece com o bloqueio provocado por um agente não despolarizante, ocasionando depressão respiratória prolongada.

Indicações:
O produto está indicado como adjuvante em anestesia geral, para facilitar a intubação traqueal e promover o relaxamento da musculatura esquelética, durante a cirurgia ou ventilação mecânica.

Contraindicações:
É contraindicado em indivíduos com susceptibilidade genética conhecida ou suspeita à hipertermia maligna, portadores de miopatias músculo-esqueléticas, bem como com conhecida hipersensibilidade ao cloreto de suxametônio. Sua administração é também contraindicada em pacientes durante a fase aguda de lesão seguindo queimaduras graves, traumatismo múltiplo, denervação músculo-esquelética maciça ou lesão de neurônio motor superior, uma vez que o suxametônio administrado em tais casos pode resultar em hiperpotassemia severa, a qual pode resultar em parada cardíaca (veja Advertências).
É contraindicado em pacientes pediátricos e adolescentes, exceto quando houver necessidade de intubação traqueal de emergência ou em situação onde a imediata patência das vias aéreas for requerida. Rabdomiólise aguda com hiperpotassemia pode ocorrer quando da administração do produto nestes pacientes com miopatia músculo-esquelética (diagnosticada ou não) tal como a Síndrome de Duchene (veja Precauções - Uso em pediatria).

Precauções e Advertências:
Quando o suxametônio é administrado por um período de tempo prolongado, o bloqueio despolarizante característico da junção mioneural (bloqueio de fase I) pode ser alterado para um bloqueio com características superficialmente semelhantes às de um bloqueio não-despolarizante (bloqueio de fase II). Fraqueza ou paralisia prolongada dos músculos respiratórios podem ser observadas em pacientes manifestando esta transição para bloqueio de fase II. A transição do bloqueio de fase I para bloqueio de fase II foi reportado em 7 de 7 pacientes estudados sob anestesia com halotano, após uma dose cumulativa de 2 a 4 mg/kg de suxametônio (administrado em doses repetidas e divididas). O início do bloqueio de fase II coincidiu com o início de taquifilaxia e prolongamento da recuperação espontânea.
Quando houver suspeita de bloqueio de fase II em casos de bloqueio neuromuscular prolongado, o diagnóstico definitivo deve ser feito pela estimulação do nervo periférico, antes da administração de qualquer agente anticolinesterásico. A reversão do bloqueio de fase II é uma decisão médica que deve ser tomada com base na farmacologia clínica e experiência e julgamento do médico. A presença de bloqueio de fase II é indicada pela perda de respostas a estímulos sucessivos. O uso de um agente anticolinesterásico para reversão do bloqueio deve ser acompanhado por doses adequadas de um anticolinérgico para prevenir distúrbios de ritmo cardíaco. Após reversão adequada com um anticolinesterásico, o paciente deve ser observado continuamente por pelo menos uma hora para verificação dos sinais de retorno do relaxamento muscular. A reversão não deve ser tentada a menos que:
1 - um estimulador do nervo periférico seja usado para determinar a presença de bloqueio de fase II (uma vez que agentes anticolinesterásicos potenciarão o bloqueio de fase I induzido pelo suxametônio); e
2 - a recuperação espontânea da contratilidade muscular tenha sido observada por pelo menos 20 minutos e tenha alcançado um platô com subsequente recuperação gradual; este tempo é para assegurar hidrólise completa do suxametônio pela colinesterase plasmática, antes da administração do agente anticolinesterásico.
O suxametônio deve ser administrado com cautela em pacientes com fratura ou espasmo muscular, pois as fasciculações musculares iniciais podem causar trauma adicional. Pode causar aumento transitório na pressão intracraniana, o qual pode ser minimizado se houver uma indução anestésica adequada antes de sua administração.
Pode também aumentar a pressão intragástrica, a qual poderia resultar em regurgitação e possível aspiração de conteúdo gástrico. Bloqueio neuromuscular pode tornar-se prolongado em pacientes com hipopotassemia ou hipocalcemia.
O suxametônio deve ser administrado com cautela em pacientes com reduzida atividade das pseudocolinesterases. A probabilidade de ocorrer bloqueio neuromuscular prolongado seguindo-se a administração de suxametônio deve ser considerada em tais pacientes (veja Posologia).
Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliação do potencial carcinogênico do suxametônio.
Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com suxametônio. Não se sabe também se o suxametônio pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução.
Suxametônio somente deve ser administrado em mulheres grávidas em caso de absoluta necessidade.
O suxametônio é comumente utilizado para relaxamento muscular durante o parto cesariano. Embora se saiba que pequenas quantidades de suxametônio atravessam a barreira placentária, sob condições normais a quantidade da substância que alcança a circulação fetal após administração de dose única de 1 mg/kg para a mãe não deve causar efeito deletério para o feto. Entretanto, uma vez que a quantidade de substância que atravessa a barreira placentária é dependente do gradiente de concentração entre as circulações materna e fetal, pode ocorrer bloqueio neuromuscular residual (apnéia e flacidez) no recém-nascido, após repetição de doses mais altas ou na presença de colinesterase sanguínea atípica na mãe.
Não se sabe se o suxametônio é excretado no leite humano. Devido ao fato de que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando da administração do suxametônio a mulheres em fase de amamentação.
Existem raros relatos de disritmias ventriculares e parada cardíaca secundárias à rabdomiólise com hiperpotassemia em crianças e adolescentes aparentemente sãos, que receberam suxametônio (veja Contraindicações). Observou-se que diversos desses indivíduos sofriam de uma miopatia conhecida como Síndrome de Duchenne, onde os sinais clínicos não eram evidentes. Quando uma criança ou adolescente em bom estado de saúde apresenta repentinamente uma parada cardíaca logo após a administração do suxametônio, deve-se considerar o tratamento imediato da hiperpotassemia, incluindo hiperventilação, bicarbonato, cálcio, glicose e insulina. O tratamento da rabdomiólise, incluindo uma dose única intravenosa de dantrolene sódico, deve ser também considerado. Assim como em adultos, a incidência de bradicardia em crianças é mais alta após uma segunda dose de suxametônio. A incidência e severidade da bradicardia é mais alta em crianças do que em adultos. Pré-tratamento com agentes anticolinérgicos pode reduzir a ocorrência de bradiarritmias.
O suxametônio somente deve ser utilizado por profissionais familiarizados com suas ações, características e riscos, e que estejam capacitados quanto ao controle da respiração artificial. Sua administração deve ocorrer apenas quando houver disponibilidade imediata de recursos adequados para intubação traqueal e de suporte ventilatório do paciente, incluindo administração de oxigênio em pressão positiva e eliminação de dióxido de carbono.
A fim de evitar desconforto ao paciente, o cloreto de suxametônio não deve ser administrado antes da perda de consciência ter sido induzida, a menos que uma emergência exija isto.
O cloreto de suxametônio é metabolizado pela colinesterase sanguínea, devendo ser usado com cautela principalmente em pacientes conhecidos ou suspeitos de serem homozigotos para o gene atípico da colinesterase sanguínea.
Uma vez que pacientes pediátricos e adolescentes são mais suscetíveis do que os adultos e apresentam miopatias não diagnosticadas, um agente bloqueador neuromuscular não-despolarizante deve ser usado quando tais pacientes são submetidos a cirurgias eletivas de rotina. O suxametônio permanece como droga de escolha quando uma intubação de emergência ou imediata patência das vias aéreas for requerida.
O cloreto de suxametônio deve ser administrado com extrema cautela em pacientes portadores de anormalidades eletrolíticas, bem como naqueles que podem apresentar toxicidade digitálica maciça, uma vez que nessas circunstâncias o fármaco pode induzir arritmias cardíacas severas ou parada cardíaca devido a hiperpotassemia.
Extrema cautela deve ser observada se o suxametônio for administrado em pacientes durante a fase aguda de lesões seguindo queimaduras graves, traumatismo múltiplo, denervação músculo-esquelética maciça ou lesão de neurônio motor superior, pois pode resultar em hiperpotassemia severa e parada cardíaca. O risco de hiperpotassemia nesses pacientes aumenta com o tempo e usualmente alcança o pico entre 7-10 dias após a lesão. O risco é dependente do local e extensão da lesão. O tempo exato de início e a duração do período de risco não são conhecidos. Pacientes com infecção abdominal, hemorragia subaracnóide ou condições que causem degeneração do sistema nervoso central e periférico, devem receber suxametônio com extrema cautela, devido ao potencial para desenvolver hiperpotassemia severa.
A administração de suxametônio tem sido associada com o início agudo de hipertermia maligna, um estado hipermetabólico da musculatura esquelética potencialmente fatal. O risco de desenvolvimento de hipertermia maligna seguindo-se de administração de suxametônio aumenta com a administração concomitante de anestésicos voláteis. A hipertermia maligna se apresenta frequentemente como um espasmo intratável dos músculos da mandíbula (espasmo do masséter), que pode progredir para temperatura corpórea extremamente elevada. O êxito na reversão deste quadro depende da detecção precoce dos sinais, tais como espasmos dos músculos da mandíbula, acidose ou rigidez muscular generalizada, seguindo-se à administração do suxametônio para intubação traqueal ou falha da taquicardia em resposta a um nível profundo de anestesia. Lesões de pele, de forma ou coloração variadas, aumento da temperatura ou coagulopatias podem ocorrer em seguida, durante o processo hipermetabólico. A detecção desta síndrome é um sinal para a interrupção da anestesia, atenção ao consumo de oxigênio aumentado, correção da acidose, suporte circulatório, manutenção adequada do débito urinário e dantrolene sódico intravenoso é recomendada como adjuvante às medidas de suporte para controle do paciente. Monitorização contínua da temperatura e da concentração expirada de CO_2 é recomendada como auxílio na detecção precoce da hipertermia maligna.
Tanto em adultos como em crianças, a incidência de bradicardia (a qual pode progredir para assístole) é alta após uma segunda dose de suxametônio. A incidência e a severidade da bradicardia é mais alta em crianças do que em adultos. Pré-tratamento com agentes anticolinérgicos (atropina, por exemplo) pode reduzir a ocorrência de bradiarritmias. O suxametônio causa aumento da pressão intra-ocular e não deve ser administrado em situações tais como glaucoma agudo e lesão perfurante de olhos, a menos que os prováveis benefícios justifiquem o risco potencial de uso.

Interações Medicamentosas:
As drogas que podem potenciar a ação bloqueadora neuromuscular do suxametônio incluem: promazina, oxitocina, aprotinina, certos antibióticos não-penicilínicos, quinidina, bloqueadores beta-adrenérgicos, procainamida, lidocaína, carbonato de lítio, sais de magnésio, quinina cloroquina, dietil-éter, isoflurano, desflurano, metoclopramida e terbutalina. O efeito bloqueador neuromuscular do suxametônio pode ser aumentado por drogas que reduzem a atividade da colinesterase sanguínea (por exemplo, contraceptivos orais administrados cronicamente, glicocorticóides ou certos inibidores de monoaminoxidase) ou que a inibem de forma irreversível. Em caso de uso de outros agentes bloqueadores neuromusculares durante o mesmo procedimento, deve ser considerada a possibilidade de um efeito sinérgico ou antagonista. Suxametônio apresenta pH ácido (3,6) e não deve ser misturado fisicamente com soluções alcalinas com pH maior que 8,5 (por exemplo, soluções de barbituratos como Thionembutal) pelo risco de perda de potência e formação de precipitados.
As misturas contendo 1 a 2 mg/mL podem ser preparadas pela adição de 1 g de suxametônio a 1000 ou 500 mL de solução estéril, tal como glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%. As misturas de suxametônio devem ser preparadas para administração em um único paciente somente. Porções não utilizadas do produto devem ser desprezada.

Reações Adversas:
As reações adversas ao suxametônio consistem primariamente de uma extensão de suas ações farmacológicas. O suxametônio causa profundo relaxamento muscular, resultando em depressão respiratória e apnéia, efeito que pode ser prolongado. Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, podem ocorrer ainda que raramente. As seguintes reações adversas adicionais tem sido reportadas: parada cardíaca, hipertermia maligna, arritmias, bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, hiperpotassemia, depressão respiratória prolongada ou apnéia, pressão intra-ocular aumentada, fasciculação muscular, rigidez da mandíbula, dor muscular operatória, rabdomiólise com possível insuficiência renal aguda mioglobinúrica, salivação excessiva e erupção cutânea.

Posologia e Modo de Usar:
Cuidados especiais de manuseio e armazenamento
Inspecione visualmente a solução reconstituída 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.
Os frascos-ampola não devem ser abertos, uma vez que são estéreis. O produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.
Succitrat®, é um pó liófilo preparado na planta farmoquímica e envasado diretamente.

Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:
1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;

2. Encher a seringa com o diluente apropriado;

3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;

4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;

5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).
Veja o procedimento: