Fls 6095
Proc. Nº 023/2023
Ass

20	20 MG/ML SUS OR CX 100 FR PLAS AMB X 120 ML + 100 CP ATIVA	1384100330202	SOLUÇAO ORAL	23/07/2007	24 meses
21	20 MG/ML SUS OR CX 100 FR PLAS AMB X 150 ML + 100 CP ATIVA	1384100330210	SOLUÇAO ORAL	23/07/2007	24 meses

Fls 6096
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SULFATO DE SALBUTAMOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.016085/0125	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/06/2001
Nome Comercial	SULFATO DE SALBUTAMOL	**Registro**	125680030	**Vencimento do registro**	06/2026
Princípio Ativo	SULFATO DE SALBUTAMOL			**Medicamento de referência**	AEROLIN
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			**ATC**	BRONCODILATADORES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR VD AMB X 100 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300010	XAROPE	28/06/2001	24 meses
2	0,4 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML CANCELADA OU CADUCA	1256800300029	XAROPE	28/06/2001	24 meses
3	0,4 MG/ML XPE CT FR PLAS OPC X 120 ML CANCELADA OU CADUCA	1256800300037	XAROPE	28/06/2001	24 meses
4	0,4 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML CANCELADA OU CADUCA	1256800300045	XAROPE	28/06/2001	24 meses
5	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300053	XAROPE	28/06/2001	24 meses

Fls 6097
Proc. Nº 02512023
Ass

6	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS OPC X 100 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300061	XAROPE	28/06/2001	24 meses
7	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR VD AMB X 120 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300071	XAROPE	28/06/2001	24 meses
8	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300088	XAROPE	28/06/2001	24 meses
9	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS OPC X 120 ML (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300096	XAROPE	28/06/2001	24 meses
10	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR VD AMB X 100 ML + 50 CP MED (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300101	XAROPE	28/06/2001	24 meses
11	0,4 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED CANCELADA OU CADUCA	1256800300118	XAROPE	28/06/2001	24 meses
12	0,4 MG/ML XPE CT FR PLAS OPC X 120 ML + CP MED CANCELADA OU CADUCA	1256800300126	XAROPE	28/06/2001	24 meses
13	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS OPC X 100 ML + 50 CP MED (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300134	XAROPE	28/06/2001	24 meses
14	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR VD AMB X 120 ML + 50 CP MED (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300142	XAROPE	28/06/2001	24 meses
15	0,4 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS OPC X 120 ML + 50 CP MED (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1256800300150	XAROPE	28/06/2001	24 meses
16	0,48MG/ML XPE CT FR PLAS OPC X 100ML + COP ATIVA	1256800300169	XAROPE	28/06/2001	24 meses
17	0,48MG/ML XPE CT FR PLAS OPC X 120ML + COP ATIVA	1256800300177	XAROPE	28/06/2001	24 meses
18	0,48MG/ML XPE CX 50 FR PLAS OPC X 100ML + 50 COP ATIVA	1256800300185	XAROPE	28/06/2001	24 meses

19	0,48MG/ML XPE CX 50 FR PLAS OPC X 120ML + 50 COP ATIVA	1256800300193	XAROPE	28/08/2018	24 meses

Fls 6098
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6099
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ampicilina

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.094665/2008-82	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	22/12/2008
Nome Comercial	ampicilina	**Registro**	125680201	**Vencimento do registro**	12/2028
Princípio Ativo	AMPICILINA			**Medicamento de referência**	AMPLACILINA
Classe Terapêutica	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO			**ATC**	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 ATIVA	1256802010011	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
2	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 21 ATIVA	1256802010028	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
3	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 210 ATIVA	1256802010036	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
4	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 120 ATIVA	1256802010044	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
5	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 840 ATIVA	1256802010052	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses

Fls 6100
Proc. Nº 023/2023
Ass

6	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 480 ATIVA	1256802010060	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
7	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 70 (EMB FRAC) ATIVA	1256802010079	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
8	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 140 (EMB FRAC) ATIVA	1256802010087	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
9	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 280 (EMB FRAC) ATIVA	1256802010095	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses
10	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 350 (EMB FRAC) ATIVA	1256802010109	Cápsula dura	22/12/2008	24 meses

Fls 6101
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CARVEGRAN

Nome da Empresa Detentora do Registro	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	05.044.984/0001-26	**Autorização**	1.06.773-8
Processo	25351.395955/2016-51	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/12/2016
Nome Comercial	CARVEGRAN	**Registro**	167730480	**Vencimento do registro**	12/2026
Princípio Ativo	CARVEDILOL			**Medicamento de referência**	COREG
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS			**ATC**	ANTI-HIPERTENSIVOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	3,125 MG COM CT BL AL AL X 15 ATIVA	1677304800017	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
2	3,125 MG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1677304800025	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
3	3,125 MG COM CT BL AL AL X 60 ATIVA	1677304800033	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
4	3,125 MG COM CT BL AL AL X 80 EMB HOSP ATIVA	1677304800041	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
5	3,125 MG COM CT BL AL AL X 90 EMB FRAC ATIVA	1677304800051	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
6	6,25 MG COM CT BL AL AL X 15 ATIVA	1677304800068	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
7	6,25 MG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1677304800076	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses

Fls 6102
Proc. Nº 023/2023
Ass

8	6,25 MG COM CT BL AL AL X 60 ATIVA	1677304800084	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
9	6,25 MG COM CT BL AL AL X 80 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800092	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
10	6,25 MG COM CT BL AL AL X 90 (EMB FRAC) ATIVA	1677304800106	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
11	12,5 MG COM CT BL AL AL X 15 ATIVA	1677304800114	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
12	12,5 MG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1677304800122	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
13	12,5 MG COM CT BL AL AL X 60 ATIVA	1677304800130	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
14	12,5 MG COM CT BL AL AL X 80 EMB HOSP ATIVA	1677304800149	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
15	12,5 MG COM CT BL AL AL X 90 EMB FRAC ATIVA	1677304800157	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
16	25 MG COM CT BL AL AL X 15 ATIVA	1677304800165	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
17	25 MG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1677304800173	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
18	25 MG COM CT BL AL AL X 60 ATIVA	1677304800181	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
19	25 MG COM CT BL AL AL X 80 EMB HOSP ATIVA	1677304800191	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
20	25 MG COM CT BL AL AL X 90 EMB FRAC ATIVA	1677304800203	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
21	3,125 MG COM CT BL AL AL X 300 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800211	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
22	3,125 MG COM CT BL AL AL X 450 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800221	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
23	3,125 MG COM CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800238	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
24	6,25 MG COM CT BL AL AL X 300 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800246	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
25	6,25 MG COM CT BL AL AL X 450 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800254	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses

Fls. 6103
Proc. Nº 023/2023
Ass.

26	6,25 MG COM CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800262	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
27	12,5 MG COM CT BL AL AL X 300 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800270	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
28	12,5 MG COM CT BL AL AL X 450 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800289	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
29	12,5 MG COM CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800297	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
30	25 MG COM CT BL AL AL X 300 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800300	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
31	25 MG COM CT BL AL AL X 450 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800319	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses
32	25 MG COM CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1677304800327	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2016	24 meses

Fls 6104
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: dexametasona

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS S/A	**CNPJ**	57.507.378/0003-65	**Autorização**	1.00.235-1
Processo	25351.117253/2004-02	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	24/09/2004
Nome Comercial	dexametasona	**Registro**	102350702	**Vencimento do registro**	09/2029
Princípio Ativo	DEXAMETASONA			**Medicamento de referência**	DECADRON
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			**ATC**	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020019	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
2	0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020027	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
3	0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020035	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
4	0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020043	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
5	0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020051	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses

6105
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

6	0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020061	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
7	0,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020078	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
8	0,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020086	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
9	0,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020094	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
10	0,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020108	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
11	0,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020116	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
12	0,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020124	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
13	0,5 MG COM CT BL AL/AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020132	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
14	0,5 MG COM CT BL AL/AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020140	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
15	0,5 MG COM CT BL AL/AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020159	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
16	0,5 MG COM CT BL AL/AL X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020167	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
17	0,5 MG COM CT BL AL/AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020175	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
18	0,5 MG COM CT BL AL/AL X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020183	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
19	0,75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020191	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
20	0,75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020205	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses

Fls 6106
Proc. Nº 023/2023

21	0,75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020213	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
22	0,75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020221	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
23	0,75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020231	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
24	0,75 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020248	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
25	0,75 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020256	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
26	0,75 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020264	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
27	0,75 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020272	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
28	0,75 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020280	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
29	0,75 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020299	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
30	0,75 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020302	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
31	0,75 MG COM CT BL AL/AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020310	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
32	0,75 MG COM CT BL AL/AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020329	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
33	0,75 MG COM CT BL AL/AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020337	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
34	0,75 MG COM CT BL AL/AL X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020345	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
35	0,75 MG COM CT BL AL/AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020353	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses

Fls 6107
Proc. Nº 023/2023
Ass

36	0,75 MG COM CT BL AL/AL X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020361	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
37	4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020371	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
38	4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020388	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
39	4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020396	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
40	4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020401	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
41	4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020418	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
42	4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020426	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
43	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1023507020434	Comprimido	24/09/2004	24 meses
44	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1023507020442	Comprimido	24/09/2004	24 meses
45	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1023507020450	Comprimido	24/09/2004	24 meses
46	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40 ATIVA	1023507020469	Comprimido	24/09/2004	24 meses
47	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1023507020477	Comprimido	24/09/2004	24 meses
48	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500 ATIVA	1023507020485	Comprimido	24/09/2004	24 meses
49	4 MG COM CT BL AL/AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507020493	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
50	4 MG COM CT BL AL/AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507020507	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
51	4 MG COM CT BL AL/AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507020515	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses

52	4 MG COM CT BL AL/AL X 40 CANCELADA OU CADUCA	1023507020523	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
53	4 MG COM CT BL AL/AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507020531	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses
54	4 MG COM CT BL AL/AL X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507020541	COMPRIMIDO SIMPLES	24/09/2004	24 meses

Fls 6108
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6109
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: espironolactona

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.285917/2007-08	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	16/06/2008
Nome Comercial	espironolactona	**Registro**	113430155	**Vencimento do registro**	06/2028
Princípio Ativo	ESPIRONOLACTONA			**Medicamento de referência**	Aldactone
Classe Terapêutica	DIURETICOS SIMPLES			**ATC**	DIURETICOS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 16 ATIVA	1134301550014	COMPRIMIDO SIMPLES	16/06/2008	24 meses
2	100 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 32 ATIVA	1134301550022	COMPRIMIDO SIMPLES	16/06/2008	24 meses
3	100 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 ATIVA	1134301550030	COMPRIMIDO SIMPLES	16/06/2008	24 meses
4	50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 30 ATIVA	1134301550049	COMPRIMIDO SIMPLES	16/06/2008	24 meses
5	50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 ATIVA	1134301550057	COMPRIMIDO SIMPLES	16/06/2008	24 meses

Fls: 6110
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ISORDIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS SIGMA PHARMA LTDA	**CNPJ**	00.923.140/0001-31	**Autorização**	1.03.569-5
Processo	25992.009409/64	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	23/07/2001
Nome Comercial	ISORDIL	**Registro**	135690015	**Vencimento do registro**	10/2029
Princípio Ativo	DINITRATO DE ISOSSORBIDA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	NITRITOS NITRATOS E SEMELHANTES			**ATC**	NITRITOS NITRATOS E SEMELHANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	40 MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1356900150017	CAPSULA GELATINOSA DURA DE DESINTEGRAÇAO GRADUAL	23/07/2001	36 meses
2	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1356900150025	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
3	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1356900150033	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	36 meses
4	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1356900150041	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
5	2,5 MG COM SUB LING CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1356900150051	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	36 meses

Fls 6111
Proc. Nº 0123/2023
Ass

6	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 120 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150068	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	36 meses
7	2,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150076	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	36 meses
8	2,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 120 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150084	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	36 meses
9	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 90 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150092	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
10	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150106	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
11	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150114	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	36 meses
12	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150122	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
13	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150130	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
14	40 MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150149	CAPSULA DE ACAO PROLONGADA	23/07/2001	36 meses
15	40 MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 120 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150157	CAPSULA DE ACAO PROLONGADA	23/07/2001	36 meses
16	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 450 (EMB HOSP) ATIVA	1356900150165	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
17	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1356900150173	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses

Fls 6112
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ISORDIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS SIGMA PHARMA LTDA	**CNPJ**	00.923.140/0001-31	**Autorização**	1.03.569-5
Processo	25992.009409/64	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	23/07/2001
Nome Comercial	ISORDIL	**Registro**	135690015	**Vencimento do registro**	10/2029
Princípio Ativo	DINITRATO DE ISOSSORBIDA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	NITRITOS NITRATOS E SEMELHANTES			**ATC**	NITRITOS NITRATOS E SEMELHANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	40 MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1356900150017	CAPSULA GELATINOSA DURA DE DESINTEGRAÇAO GRADUAL	23/07/2001	36 meses
2	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1356900150025	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
3	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1356900150033	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	36 meses
4	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1356900150041	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
5	2.5 MG COM SUB LING CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1356900150051	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	36 meses

Fls 6113
Proc. Nº 023/2023
Ass.

6	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 120 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150068	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	36 meses
7	2,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150076	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	36 meses
8	2,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 120 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150084	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	36 meses
9	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 90 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150092	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
10	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150106	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
11	5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150114	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	36 meses
12	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 100 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150122	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
13	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB FRAC) ATIVA	1356900150130	COMPRIMIDO SIMPLES	23/07/2001	24 meses
14	40 MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150149	CAPSULA DE ACAO PROLONGADA	23/07/2001	36 meses
15	40 MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 120 (EMB FRAC) CANCELADA OU CADUCA	1356900150157	CAPSULA DE ACAO PROLONGADA	23/07/2001	36 meses
16	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 450 (EMB HOSP) ATIVA	1356900150165	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses
17	5 MG COM SUBL CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1356900150173	COMPRIMIDO SUB-LINGUAL	23/07/2001	24 meses

Fls 6114
Proc. Nº 023/2023
Ass

Detalhe do Produto: IVERMECTINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	30.222.814/0001-31	**Autorização**	1.00.392-3
Processo	25351.217020/2010-23	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	16/11/2010
Nome Comercial	IVERMECTINA	**Registro**	103920167	**Vencimento do registro**	11/2025
Princípio Ativo	IVERMECTINA			**Medicamento de referência**	REVECTINA
Classe Terapêutica	ANTIPARASITARIOS			**ATC**	ANTIPARASITARIOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Medidas de fiscalização vigentes ?

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	6 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 2 ATIVA	1039201670012	COMPRIMIDO SIMPLES	16/11/2010	24 meses
2	6 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 4 ATIVA	1039201670020	COMPRIMIDO SIMPLES	16/11/2010	24 meses
3	6 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1039201670039	COMPRIMIDO SIMPLES	16/11/2010	24 meses

Fls 6115
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	**CNPJ**	61.190.096/0001-92	**Autorização**	1.00.043-8
Processo	25351.675212/2014-08	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/03/2016
Nome Comercial	LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO	**Registro**	100431176	**Vencimento do registro**	03/2026
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO			**Medicamento de referência**	LEVAQUIN
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	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1004311760013	COMPRIMIDO REVESTIDO	14/03/2016	24 meses
2	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004311760021	COMPRIMIDO REVESTIDO	14/03/2016	24 meses
3	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3 ATIVA	1004311760031	COMPRIMIDO REVESTIDO	14/03/2016	24 meses

Fls 6116
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NIFEDIPRESS

Nome da Empresa Detentora do Registro	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	**CNPJ**	17.875.154/0001-20	**Autorização**	1.00.917-8
Processo	25000.005695/9591	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	24/11/1998
Nome Comercial	NIFEDIPRESS	**Registro**	109170034	**Vencimento do registro**	11/2028
Princípio Ativo	NIFEDIPINO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIANGINOSOS E VASODILATADORES			**ATC**	ANTIANGINOSOS E VASODILATADORES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 60 CANCELADA OU CADUCA	1091700340016	CAPSULA GELATINOSA MOLE	21/09/2001	24 meses
2	10 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30 CANCELADA OU CADUCA	1091700340024	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	28/11/2002	24 meses
3	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30 ATIVA	1091700340032	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	28/11/2002	24 meses
4	10 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1091700340040	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24 meses
5	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1091700340059	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24 meses
6	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 60 ATIVA	1091700340067	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24 meses

7	20 MG COM RETARD CT BL AL PLAS AMB X 1000 (EMB HOSP) ATIVA	1091700340075	COMPRIMIDO DE ABSORCAO RETARDADA	24/11/1998	24 meses

Fls 6117
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6118
Proc. Nº 025/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PANTOPRAZOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.689227/2018-79	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	24/12/2018
Nome Comercial	PANTOPRAZOL	**Registro**	105730550	**Vencimento do registro**	03/2027
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO			**Medicamento de referência**	PANTOZOL
Classe Terapêutica	ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS			**ATC**	ANTIACIDOS E ANTIULCEROSOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 7 ATIVA	1057305500014	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
2	20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 14 ATIVA	1057305500022	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
3	20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 28 ATIVA	1057305500030	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
4	20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 42 ATIVA	1057305500049	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
5	20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 500 ATIVA	1057305500057	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses

Fls 6119
Proc. Nº 023/2023
Ass

6	40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 7 ATIVA	1057305500065	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
7	40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 14 ATIVA	1057305500073	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
8	40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 28 ATIVA	1057305500081	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
9	40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 42 ATIVA	1057305500091	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses
10	40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 500 ATIVA	1057305500103	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	24/12/2018	24 meses

Fls 6120
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CORTICORTEN

Nome da Empresa Detentora do Registro	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	**CNPJ**	05.161.069/0001-10	**Autorização**	1.05.584-9
Processo	25351.566292/2011-61	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/12/2011
Nome Comercial	CORTICORTEN	**Registro**	155840078	**Vencimento do registro**	06/2027
Princípio Ativo	PREDNISONA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	HORMONIOS CORTICOSTEROIDES			**ATC**	HORMONIOS CORTICOSTEROIDES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1558400780010	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	24 meses
2	20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1558400780029	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	36 meses
3	5 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1558400780037	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	36 meses
4	20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1558400780045	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	36 meses
5	20 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1558400780053	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	36 meses
6	5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 16 ATIVA	1558400780061	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	36 meses

Fls 6121
Proc. Nº 023/2023
Ass

7	20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1558400780071	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/201	36 meses
8	5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1558400780088	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2018	36 meses

Fls 6122
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: KOLLAGENASE

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25351.273544/2015-56	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	25/04/2016
Nome Comercial	KOLLAGENASE	**Registro**	102980431	**Vencimento do registro**	04/2026
Princípio Ativo	COLAGENASE			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	CICATRIZANTES			**ATC**	CICATRIZANTES
Parecer Público	Acesse aqui			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 5 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310010	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
2	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310029	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
3	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 15 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310037	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
4	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310045	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
5	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310053	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses

Fls 6123
Proc. Nº 023/2023
Assinatura

6	0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 5 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310061	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
7	0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 10 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310071	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
8	0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 15 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310088	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
9	0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310096	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
10	0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 50 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310101	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
11	1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 5 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310118	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
12	1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310126	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
13	1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 15 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310134	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
14	1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310142	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
15	1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310150	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
16	1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 5 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310169	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
17	1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 10 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310177	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
18	1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 15 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310185	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses
19	1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310193	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses

Fls 6124
Proc. Nº 023/2023
Ass.

20	1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 50 G + ESP PLAS ATIVA	1029804310207	POMADA DERMATOLOGICA	25/04/2016	24 meses

6125
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	ESTILO ARTEFATOS DE MADEIRA LTDA		
CNPJ	79.402.418/0002-66	**Autorização**	8.14.531-3
Produto	ABAIXADOR DE LINGUA		

Modelo Produto Médico
2000 un Abaixador de Lingua embalado individualmente 135x14x1,9 mm 5,320Kg
5000 un Abaixador de Lingua embalado 50x100 135x14x1,9 mm 9,920Kg
5000 un Abaixador de Lingua à granel 135x14x1,9 mm 9,460Kg.

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
Nenhum Arquivo Encontrado(a)		

Nome Técnico	Abaixador de Lingua
Registro	81453139001
Processo	25351.723307/2017-80
Fabricante Legal	• FABRICANTE: ESTILO ARTEFATOS DE MADEIRA LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6126
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	SHALON FIOS CIRURGICOS LTDA		
CNPJ	33.348.467/0001-86	**Autorização**	1.02.434-1
Produto	POLIGLACTINA 910		

Modelo Produto Médico

Diâmetro do fio: 8-0; 7-0; 6-0; 5-0; 4-0; 3-0; 2-0; 0; 1 Comprimento do fio (cm): 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 135, 150, 165, 250, 350, 355, 360, 365, 370 Descrição da Agulha: 1/2 círculo, 1/4 círculo, 1/6 círculo, 3/8 círculo, 5/8 círculo, reta Tamanho da agulha (mm): - 3; 3,5; 3,9; 4; 4,2; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,3; 9,5; 10; 10,5; 11; 11,5; 13; 15; 15,5; 16; 16,5; 17; 19; 19,5; 20; 22; 24; 25; 26; 30; 31; 35; 36; 36,4; 40; 45; 47; 48; 50; 55; 60; 65; 70; 75; 80; 85; 90.

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	4. POLIGLACTINA 910.pdf	4041261/21-0 - 13/10/2021 - 09:22

Nome Técnico	Fio de Sutura
Registro	10243410033
Processo	25351.201184/2010-30
Fabricante Legal	• FABRICANTE: SHALON FIOS CIRURGICOS LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	IV - MÁXIMO RISCO
Vencimento do Registro	31/01/2027

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6127
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	BIOLINE FIOS CIRURGICOS LTDA - EPP		
CNPJ	37.844.479/0001-52	**Autorização**	1.04.260-2
Produto	FIO DE SUTURA DE POLIGLACTINA 910 COM AGULHA		

Modelo Produto Médico

PGLA0MR40L, PGLA0MT25I, PGLA0MR25, PGLA0MR30, PGLA0MR35, PGLA0MR40, PGLA0MT35, PGLA0CR25, PGLA0CR30, PGLA0CT30, PGLA0UR25, PGLA0UR35, PGLA0MR50E, PGLA1MT35, PGLA1CT30, PGLA1MT50I, PGLA1MR35, PGLA1MR40, PGLA1MR50E, PGLA23MR65I, PGLA2MT40, PGLA2MR50E, PGLA20MR40L, PGLA20XR40, PGLA20RT17, PGLA20RT25, PGLA20MT25I, PGLA20MR25, PGLA20MR30, PGLA20MR35, PGLA20MR40, PGLA20MT20, PGLA20MT35, PGLA20CR30, PGLA20CT30, PGLA20UR25, PGLA20UR35, PGLA20MR50E, PGLA30CT19I, PGLA30CT20I, PGLA30CT25I, PGLA30CT25I-P, PGLA30CT30, PGLA30MR20, PGLA30MR25, PGLA30MR30, PGLA30MR35, PGLA30MR40, PGLA30MT20, PGLA30CR30, PGLA30UR35, PGLA40MT15I-P, PGLA40CT19I, PGLA40CT20I, PGLA40CT20I-P, PGLA40CT30, PGLA40MR15, PGLA40MR20, PGLA40MR25, PGLA50MT15I-P, PGLA50CT19I, PGLA50CT20I, PGLA50CT15I-P, PGLA502YE80, PGLA50MR15, PGLA50MR20, PGLA50MR25, PGLA60MT15I-P, PGLA60CT11I-P, PGLA602CT11I-P, PGLA602YE65, PGLA602YE80, PGLA60MR15, PGLA702CE65, PGLA70CR10, PGLA802CE65.

PGLA0MR48ER, PGLA0MR50ER, PGLA0MT26, PGLA1MR48ER, PGLA1MR50ER, PGLA20MT26, PGLA302CT30IE, PGLA502CT16IP, PGLA502YE80E, PGLA70CE65, PGLA70CR65, PGLA802CE65EE, PGLA02MR40ER, PGLA02MR40IE, PGLA0CR30G, PGLA0CR31, PGLA0CT30, PGLA0CT30S3, PGLA0MR25R, PGLA0MR26G, PGLA0MR30G, PGLA0MR35G, PGLA0MR35R, PGLA0MR36, PGLA0MR36E, PGLA0MR37R, PGLA0MR40, PGLA0MR40ER, PGLA0MR40IE, PGLA0MR40L, PGLA0MR40R, PGLA0MR48, PGLA0MR48R, PGLA0MR50R, PGLA0MT25, PGLA0MT25I, PGLA0MT26I, PGLA0MT35R, PGLA0MT36, PGLA0MT40R, PGLA0MTC36IE, PGLA0UR26, PGLA0UR27, PGLA0UR36, PGLA0UR37, PGLA102ME55, PGLA10CE65, PGLA1MR36, PGLA1CR30R, PGLA1CT30, PGLA1MR26R, PGLA1MR30R, PGLA1MR35R, PGLA1MR36E, PGLA1MR37R, PGLA1MR40, PGLA1MR40E, PGLA1MR40ER, PGLA1MR40IE, PGLA1MR40L, PGLA1MR40R, PGLA1MR48, PGLA1MR50R, PGLA1MR65R, PGLA1MT26, PGLA1MT35, PGLA1MT36, PGLA1MT37O, PGLA1MT37R, PGLA1MT48, PGLA1MT48I, PGLA1MTC36IE, PGLA20CR30G, PGLA20CR31, PGLA20CT24I, PGLA20CT30, PGLA20CT30I, PGLA20CT30IES3, PGLA20CT30S3, PGLA20MR15, PGLA20MR20, PGLA20MR25R, PGLA20MR26G, PGLA20MR26I, PGLA20MR30G, PGLA20MR35E, PGLA20MR35ER, PGLA20MR35G, PGLA20MR35R, PGLA20MR36, PGLA20MR36IE, PGLA20MR37R, PGLA20MR40, PGLA20MR40L, PGLA20MR40R, PGLA20MR48ER, PGLA20MR48R, PGLA20MT20, PGLA20MT22, PGLA20MT25I, PGLA20MT26I, PGLA20MT30, PGLA20MT30E, PGLA20MT35R, PGLA20MT36, PGLA20MTC36IE, PGLA20RWR17, PGLA20RWR26, PGLA20UR26, PGLA20UR27, PGLA20UR36, PGLA20UR37, PGLA22MR65, PGLA2MR40, PGLA2MR48, PGLA2MR65R, PGLA2MT40O, PGLA302CT30IP, PGLA302UR37, PGLA302UR37E, PGLA30CR30G, PGLA30CR31, PGLA30CT17I, PGLA30CT19, PGLA30CT19I, PGLA30CT19IAP, PGLA30CT19IEAP, PGLA30CT19IES3, PGLA30CT20, PGLA30CT20I, PGLA30CT24, PGLA30CT24E, PGLA30CT24I, PGLA30CT24IAP, PGLA30CT24IE, PGLA30CT24IEAP, PGLA30CT24IES3, PGLA30CT24IP, PGLA30CT24IS3, PGLA30CT26I, PGLA30CT30, PGLA30CT30IS3, PGLA30CT49I, PGLA30MR15, PGLA30MR17, PGLA30MR20G, PGLA30MR22, PGLA30MR22I, PGLA30MR25R, PGLA30MR26G, PGLA30MR30G, PGLA30MR35G, PGLA30MR36, PGLA30MR36IE, PGLA30MR37R, PGLA30MR40R, PGLA30MT15, PGLA30MT20, PGLA30MT20S3, PGLA30MT22, PGLA30MT26, PGLA30UR36, PGLA30UR37, PGLA3CT75, PGLA402CT20IP, PGLA40CT16IE, PGLA40CT17I, PGLA40CT19, PGLA40CT19I, PGLA40CT19IAP, PGLA40CT19IE, PGLA40CT19IEAP, PGLA40CT19IES3, PGLA40CT19IP, PGLA40CT20, PGLA40CT20I, PGLA40CT24I, PGLA40CT24IAP, PGLA40CT24IEAP,

PGLA40CT24IP, PGLA40CT24IS3, PGLA40CT30, PGLA40CT49I, PGLA40MR15, PGLA40MR17, PGLA40MR17I, PGLA40MR20G, PGLA40MR22G, PGLA40MR22I, PGLA40MR25G, PGLA40MR26, PGLA40MR30G, PGLA40MR35R, PGLA40MT15I, PGLA40MT16I, PGLA40MT16IE, PGLA40MT16IES3,

Fls 6128
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	10. PGLA - 10426020013.pdf	0232435/23-5 - 08/03/2023 - 10:53

Nome Técnico	Fio de Sutura
Registro	10426020013
Processo	25351.289162/2007-11
Fabricante Legal	• FABRICANTE: BIOLINE FIOS CIRURGICOS LTDA - EPP - BRASIL
Classificação de Risco	IV - MÁXIMO RISCO
Vencimento do Registro	13/10/2033

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6129
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	DESCARPACK DESCARTÁVEIS DO NORDESTE LTDA.		
CNPJ	09.614.278/0001-23	**Autorização**	
Produto	AGULHA DESCARTÁVEL DESCARPACK NE		

Modelo Produto Médico
40x1,60; 40x1,20; 25x1,00; 30x1,00; 25x0,90; 30x0,90; 25x0,80; 30x0,80; 40x0,80; 25x0,70; 30x0,70; 25x0,60; 20x0,55; 13x0,45x; 13x0,40; 13x0,38; 13x0,30.

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
Nenhum Arquivo Encontrado(a)		

Nome Técnico	Agulhas Descartaveis
Registro	80518310024
Processo	25351.295114/2011-94
Fabricante Legal	• FABRICANTE: LIFELONG MEDITECH LIMITED - ÍNDIA
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6130
Proc. Nº 025/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	MEDIX BRASIL LTDA		
CNPJ	10.268.780/0001-09	**Autorização**	8.04.955-1
Produto	MEDIX BRASIL AGULHAS HIPODÉRMICAS		

Modelo Produto Médico
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 13 x 0,30mm (30G X 1/2)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 13 x 0,45mm (26G X 1/2)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 20 x 0,55mm (24G X 3/4)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 25 x 0,60mm (23G X 1)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 25 x 0,70mm (22G X 1)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 25 x 0,80mm (21G X 1)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 30 x 0,70mm (22G X 1 1/4)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 30 x 0,80mm (21G X 1 1/4)
Medix Brasil Agulha hipodérmica estéril de uso único 40 x 1,20mm (18G X 1 1/2)

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Agulha Hipodérmica.pdf	4429506/22-1 - 14/07/2022 - 05:23

Nome Técnico	Agulhas Descartaveis
Registro	80495510095
Processo	25351.500573/2020-31
Fabricante Legal	• FABRICANTE: ANHUI HONGYU WUZHOU MEDICAL MANUFACTURER CO., LTD - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO

Vencimento do Registro	VIGENTE

Fls 6131
Proc. Nº 023/2023
Ass

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6132
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	CIRURGICA FERNANDES - COMERCIO DE MATERIAIS CIRURGICOS E HOSPITALARES - SOCIEDADE LIMITADA		
CNPJ	61.418.042/0001-31	**Autorização**	1.01.504-7
Produto	AGULHA SPINAL RAQUI PONTA DE LAPIS (PENCIL POINT)UNIEVER UNISIS		

Modelo Produto Médico
calibres que variam de 20G a 29G e comprimentos de 40mm a 150mm

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	10150470178 AGULHA_SPINAL_PONTA_LAPIS_WITHACRE_UNISIS.pdf	4639917/20-1 - 30/12/2020 - 01:16

Nome Técnico	Agulhas
Registro	10150470178
Processo	25000.022449/9954
Fabricante Legal	• FABRICANTE: UNISIS, CORP. - JAPÃO
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO
Vencimento do Registro	05/10/2024

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6133
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	CIRURGICA FERNANDES - COMERCIO DE MATERIAIS CIRURGICOS E HOSPITALARES SOCIEDADE LIMITADA		
CNPJ	61.418.042/0001-31	**Autorização**	1.01.504-7
Produto	Ressuscitador Respiratório Manual em Silicone Foyomed		

Modelo Produto Médico

O Ressuscitador Respiratório Manual é composto de máscara, válvula para paciente, válvula limitadora de pressão (válvula PEEP), valvula interna, bolsa, reservatório de oxigênio e tubo de oxigênio estando disponível nas seguintes opções: LB311001 - Adulto; LB311002 - Pediátrico; LB311003 - Neonatal; LB311001M - Adulto (com maleta de transporte); LB311002M - Pediátrico (com maleta de transporte); LB311003M - Neonatal (com maleta de transporte). Partes: LB303000 - Máscara de Anestesia Neonatal; LB303001 - Máscara de Anestesia Infantil; LB303002 - Máscara de Anestesia Pediátrica; LB303003 - Máscara de Anestesia Adulto (P); LB303004 - Máscara de Anestesia Adulto (M); LB303005 - Máscara de Anestesia Adulto (G); LB303100 - Máscara de Anestesia Arredondada Neonatal; LB303101 - Máscara de Anestesia Arredondada Infantil; LB303102 - Máscara de Anestesia Arredondada Pediátrica; LB3110P - Válvula PEEP ; LB311006 - Reservatório 900ml; LB311004 - Reservatório 1600ml; LB311005 - Reservatório 2.000ml; LB1611B - Tubo de oxigênio transparente; LB1610 - Tubo de oxigênio verde

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	10150470481 EXTENSAO_P_OXIGENIO_EM_PVC_FOYOMED.pdf	0592612/21-0 - 13/02/2021 - 06:12
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	10150470481 REANIMADOR_RESPIRATORIO_MANUAL_EM_SILICONE_FOYOMED.pdf	0592612/21-0 - 13/02/2021 - 06:12
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	10150470481 RESERVATORIO_DESCARTAVEL_DO_REANIMADOR_FOYOMED.pdf	0592612/21-0 - 13/02/2021 - 06:12

Nome Técnico	Ressuscitador Cardio-Pulmonar
Registro	10150470481

Fls 6134
Proc Nº 0[illegible]2023
Ass

Processo	25351.094632/2016-71
Fabricante Legal	• FABRICANTE: Xiamen Compower Medical Tech. Co., Ltd - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6135
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	ACCUMED PRODUTOS MÉDICO HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	06.105.362/0001-23	**Autorização**	8.02.753-1
Produto	ESFIGMOMANÔMETRO ANERÓIDE PREMIUM		

Modelo Produto Médico
BR-20D
H200 MESA/PAREDE
H200 RODIZIO

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Manual Esfigmo BR-20D _Rev14_240622.pdf	0394797/23-0 - 19/04/2023 - 02:44
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Manual Esfigmo H200_rev09_050922.pdf	0394797/23-0 - 19/04/2023 - 02:44

Nome Técnico	Esfigmomanometro
Registro	80275310022
Processo	25351.316086/2009-75
Fabricante Legal	• FABRICANTE: WENZHOU KANGJU MEDICAL INSTRUMENTS CO. LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6136
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6137
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	ACCUMED PRODUTOS MÉDICO HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	06.105.362/0001-23	**Autorização**	8.02.753-1
Produto	APARELHO DE PRESSÃO DIGITAL G-TECH		

Modelo Produto Médico
BP3BK1-3
MA100;

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	IM MA100_REV16_011020.pdf	4082961/21-6 - 15/10/2021 - 05:17
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	IM_BP3BK1_REV15_180920.pdf	4082961/21-6 - 15/10/2021 - 05:17

Nome Técnico	Monitor de Pressao Arterial Nao Invasivo
Registro	80275310044
Processo	25351.009351/2011-17
Fabricante Legal	• FABRICANTE: ONBO ELECTRONIC (SHENZHEN) CO, LTD - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6138
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	ACCUMED PRODUTOS MÉDICO HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	06.105.362/0001-23	**Autorização**	8.02.753-1
Produto	ESFIGMOMANÔMETRO ANERÓIDE PREMIUM		

Modelo Produto Médico
BR-20D
H200 MESA/PAREDE
H200 RODIZIO

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Manual Esfigmo BR-20D _Rev14_240622.pdf	0394797/23-0 - 19/04/2023 - 02:44
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Manual Esfigmo H200_rev09_050922.pdf	0394797/23-0 - 19/04/2023 - 02:44

Nome Técnico	Esfigmomanometro
Registro	80275310022
Processo	25351.316086/2009-75
Fabricante Legal	• FABRICANTE: WENZHOU KANGJU MEDICAL INSTRUMENTS CO. LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6139
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6140
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	ORTOM INDUSTRIA TEXTIL LTDA		
CNPJ	04.890.798/0001-45	**Autorização**	8.02.052-9
Produto	ATADURA DE ALGODAO		

Modelo Produto Médico
ATADURA DE ALGODÃO BRIZA
ATADURA DE ALGODÃO ORTOFEN;ATADURA DE ALGODÃO ORTOM;ATADURA DE ALGODÃO ORTOFLEX;
ATADURA DE ALGODÃO ORTOFINO;ATADURA DE ALGODÃO DUBOM;ATADURA DE ALGODÃO ORTOFIO;
ATADURA DE ALGODÃO ORTOPLAST;ATADURA DE ALGODÃO POPULAR;ATADURA DE ALGODÃO ORTOSOFT;

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	FTP-0002 - ATADURA ALGODÃO.pdf	0466008/23-6 - 09/05/2023 - 01:22

Nome Técnico	Ataduras
Registro	80205290002
Processo	25351.058831/2005-34
Fabricante Legal	• FABRICANTE: ORTOM INDUSTRIA TEXTIL LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6141
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	POLAR FIX INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	02.881.877/0001-64	**Autorização**	8.00.340
Produto	ATADURA GESSADA POLAR FIX		

Modelo Produto Médico
10cm x 3m; 10cm x 4m; 10cm x 4,5m; 10cm x 5m; 12cm x 3m; 12cm x 4,5m; 12cm x 5m; 15cm x 3m; 15cm x 4m; 15cm x 4,5m; 15cm x 5m; 20cm x 3m; 20cm x 4m; 20cm x 4,5m; 20cm x 5m; 6cm x 2m; 6cmx 3m; 6cm x 4m; 8cm x 2m; 8cmx 3m; 8cm x 4m.

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Planilha 41 POP 21 - Atadura Gessada Polar Fix.pdf	3721322/21-5 - 20/09/2021 - 01:04

Nome Técnico	Ataduras
Registro	8003400048
Processo	25351.634460/2011-84
Fabricante Legal	• FABRICANTE: POLAR FIX INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6142
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	CIEX DO BRASIL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS CIRURGICOS LTDA		
CNPJ	93.480.192/0001-61	**Autorização**	1.03.328-2
Produto	FITA ADESIVA CIRÚRGICA HIPOALERGÊNICA CIEX		

Modelo Produto Médico
25mm x 0,9m, 12mm x 4, 5m, 25mm x 4,5m, 50mm x 4,5m, 100mm x 4,5m, 12,5mm x 10m, 12,5mm x 4,5m, 25,5mm x 4,5m, 50,5mm x 4,5m, 100,5mm x 4,5m, 12mm x 10m, 25mm x 10m, 50mm x 10m, 100mm x 10m, 12mm x 9m, 25mm x 9m, 50mm x 9m, 100mm x 9m, 12mm x 300m, 25mm x 300m, 50mm x 300m, 100mm x 300m, 12,5mm x 10m, 25,5mm x 10m, 50,5 x 10m, 100,5 x 10m.

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	INSTRUÇÕES DE USO 08.docx	3633815/21-0 - 14/09/2021 - 11:54

Nome Técnico	Esparadrapos e Fitas Adesivas
Registro	10332829016
Processo	25351.531452/2010-78
Fabricante Legal	• FABRICANTE: CIEX DO BRASIL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS CIRURGICOS LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6143
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	DOMAX INDÚSTRIA, COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE EQUIPAMENTOS HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	18.974.315/0001-03	**Autorização**	8.12.818-3
Produto	Fluxômetro Haoxi		

Filtrar...

Modelo Produto Médico
FL 2402: FLUXÔMETRO 0 A 15 L/MIN ENGATE RÁPIDO PARA OXIGÊNIO HAOXI
FL 2403: FLUXÔMETRO 0 A 3 L/MIN DISS PARA OXIGÊNIO HAOXI
FL 2404: FLUXÔMETRO 0 A 15 L/MIN DISS PARA AR COMPRIMIDO HAOXI
FL 2405: FLUXÔMETRO 0 A 15 L/MIN BILHA LONGA DISS PARA AR COMPRIMIDO HAOXI
FL 2406: FLUXÔMETRO 0 A 15 L/MIN ENGATE RÁPIDO PARA AR COMPRIMIDO HAOXI
FL 2407: FLUXÔMETRO 0 A 3 L/MIN DISS PARA AR COMPRIMIDO HAOXI
FL 2408: FLUXÔMETRO 0 A 5 L/MIN DISS PARA AR COMPRIMIDO HAOXI
FL 2409: FLUXÔMETRO 0 A 5 L/MIN DISS PARA OXIGÊNIO HAOXI
FL 2410: FLUXÔMETRO 0 A 30 L/MIN DISS PARA AR COMPRIMIDO HAOXI
FL 2411: FLUXÔMETRO 0 A 30 L/MIN DISS PARA OXIGÊNIO HAOXI

« 1 2 »

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	81281830009 - IUP-001 R.01 - FLUXÔMETRO HAOXI.pdf	4143973/21-9 - 20/10/2021 - 02:23

Nome Técnico	Fluxometro
Registro	81281830009
Processo	25351.652346/2015-39
Fabricante Legal	• FABRICANTE: DOMAX INDÚSTRIA, COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE EQUIPAMENTOS HOSPITALARES LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6144
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6145
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ferramentas ... Entrar

Boas vindas ao Acrobat

Comece as usar as ferramentas de PDF online. Faça logon na sua conta da Adobe.

Fazer login com o Google

Veja mais formas de faça logon, ou inscreva-se grátis

CONVERTER

PDF para Word
PDF para JPG
PDF para Excel
PDF para PPT
Converter em PDF

EDITAR

Editar texto e imagens
Reordenar páginas
Girar páginas do PDF
Excluir páginas
Dividir um PDF

ASSINAR

Preencher e assinar NOVO
Solicitar assinaturas eletrônic

MAIS

Compactar um PDF
Combinar arquivos
Proteger um PDF

Agência Naci

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA C

(Publicada no

A Diretoria Colegiada da Agên
lhe confere o art. 15, III e IV aliado a
ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimen
Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de
Diretoria Colegiada, conforme delibe
Diretor-Presidente, determino a sua pu

Art. 1º Fica aprovado o Regula
requisitos técnicos e de rotulagem e
hastes para higiene bucal, fios e
menstruais e hastes flexíveis, destinad

Fls 6146
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 147
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	MEDIX BRASIL LTDA		
CNPJ	10.268.780/0001-09	**Autorização**	8.04.955-1
Produto	MEDIX BRASIL Luva Cirúrgica de Látex		

Modelo Produto Médico

MEDIX BRASIL Luva cirúrgica de Látex - Tamanho 6.0. Cor natural. Composição: látex 100% natural. Texturizada na palma da mão, estéril, anatômica,contém em seu interior pó de amido de milho bioabsorvível, esterilizada por GAMA. MEDIX BRASIL Luva cirúrgica de Látex - Tamanho 6.5. Cor natural. Composição: látex 100% natural. Texturizada na palma da mão, estéril, anatômica,contém em seu interior pó de amido de milho bioabsorvível, esterilizada por GAMA. MEDIX BRASIL Luva cirúrgica de Látex - Tamanho 7.0. Cor natural. Composição: látex 100% natural. Texturizada na palma da mão, estéril, anatômica,contém em seu interior pó de amido de milho bioabsorvível, esterilizada por GAMA. MEDIX BRASIL Luva cirúrgica de Látex - Tamanho 7.5. Cor natural. Composição: látex 100% natural. Texturizada na palma da mão, estéril, anatômica,contém em seu interior pó de amido de milho bioabsorvível, esterilizada por GAMA. MEDIX BRASIL Luva cirúrgica de Látex - Tamanho 8.0. Cor natural. Composição: látex 100% natural. Texturizada na palma da mão, estéril, anatômica,contém em seu interior pó de amido de milho bioabsorvível, esterilizada por GAMA. MEDIX BRASIL Luva cirúrgica de Látex - Tamanho 8.5. Cor natural. Composição: látex 100% natural. Texturizada na palma da mão, estéril, anatômica,contém em seu interior pó de amido de milho bioabsorvível, esterilizada por GAMA.

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Ficha Técnica - Luva para procedimento cirúrgico de látex com pó - topquality.pdf	4060054/21-6 - 14/10/2021 - 10:15

Nome Técnico	Luvas Cirurgicas
Registro	80495510010
Processo	25351.092348/2016-29
Fabricante Legal	• FABRICANTE: HARTALEGA SDN BHD - MALÁSIA
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6148
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6149
Proc. Nº 023/202
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	CIRURGICA FERNANDES - COMERCIO DE MATERIAIS CIRURGICOS E HOSPITALARES - SOCIEDADE LIMITADA		
CNPJ	61.418.042/0001-31	**Autorização**	1.01.504-7
Produto	Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed		

Modelo Produto Médico

MODELOS: LB131000 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Neonatal com reservatório de 1000cc; LB131001 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Pediátrico Standard com reservatório de 1000cc; LB131002 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Pediátrico Alongado com reservatório de 1000cc; LB131003 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Adulto Standard com reservatório de 1000cc; LB131005 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Adulto Alongado com reservatório de 1000cc; LB131010 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Neonatal com reservatório de 600cc; LB131011 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Pediátrico Standard com reservatório de 600cc; LB131012 Máscara de Oxigênio de Alta Concentração Foyomed Pediátrico Alongado com reservatório de 600cc.

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	10150470492 MÁSCARA DE OXIGÊNIO DE ALTA CONCENTRAÇÃO - FOYOMED.pdf	0245547/21-5 - 19/01/2021 - 04:49

Nome Técnico	Circuitos Respiratorios
Registro	10150470492
Processo	25351.555598/2016-06
Fabricante Legal	• FABRICANTE: NINGBO MFLAB MEDICAL INSTRUMENTS CO., LTD - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6150
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6151
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	Nutriex Indústria de Nutracêuticos Ltda.		
CNPJ	22.966.065/0001-29	**Autorização**	8.21.493-1
Produto	máscara de proteção pff2 nutriex		

Modelo Produto Médico
Modelo 4: Máscara Nexter de Proteção PFF2 com Alças Laterais Independentes Tripla Camad
Modelo 1: Máscara de Proteção PFF2 com Alças Laterais Independentes Tripla Camada; Modelo 2: Máscara de Proteção PFF2 com Alças Laterais Independentes Tripla Camada Azul; Modelo 3: Máscara de Proteção PFF2 com Alças Laterais Independentes Tripla Camada Preta

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Instruções de Uso - Máscara de Proteção PFF2 NUTRIEX V01.pdf	2667238/22-2 - 03/05/2022 - 11:55

Nome Técnico	PEÇA FACIAL FILTRANTE
Registro	82149310003
Processo	25351.267776/2021-91
Fabricante Legal	• FABRICANTE: Nutriex Indústria de Nutracêuticos Ltda. - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6152
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	MULTILASER INDUSTRIAL S.A.		
CNPJ	59.717.553/0001-02	**Autorização**	8.15.963-2
Produto	OXYGEN CHECK		

Modelo Produto Médico
OXÍMETRO DE PULSO HC281
OXÍMETRO DE PULSO HC023

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	hc023_manual.pdf	1916395/21-0 - 18/05/2021 - 11:07

Nome Técnico	Oximetro de Pulso
Registro	81596329002
Processo	25351.116318/2018-90
Fabricante Legal	• FABRICANTE: CONTEC MEDICAL SYSTEMS CO., LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6153
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	SALDANHA RODRIGUES LTDA		
CNPJ	03.426.484/0001-23	**Autorização**	8.00.261-8
Produto	SERINGA HIPODÉRMICA DE USO ÚNICO SEM AGULHA SR DIVERSOS CALIBRES		

Modelo Produto Médico
SERINGA HIPODÉRMICA DE USO ÚNICO SEM AGULHA SR DIVERSOS CALIBRES - Modelos: SR; SR-SS; SR-CLEAN - VOLUMES DAS SERINGAS: 0,5ML - 1ML - 2ML - 3ML - 5ML - 10ML - 20ML - 50ML - 60ML TIPOS DE BICOS DAS SERINGAS: LUER SLIP e LUER LOCK : TODOS OS VOLUMES e AINDA PARA O BICO CATÉTER HÁ TAMBÉM OS VOLUMES 50ML E 60ML

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	FORM-415 Rev.00 Instrução de uso - Seringa sem agulha.pdf	0310437/22-9 - 24/01/2022 - 02:33

Nome Técnico	Seringas Descartaveis
Registro	80026180002
Processo	25351.010043/0081
Fabricante Legal	• FABRICANTE: SALDANHA RODRIGUES LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6154
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	MEDSONDA IND E COM DE PRODUTOS HOSPITALARES DESCARTAVEIS LTDA		
CNPJ	05.150.338/0001-43	**Autorização**	8.01.635-7
Produto	SONDA DE ASPIRAÇÃO TRAQUEAL		

Modelo Produto Médico

SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 04FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 06FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 08FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 10FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 12FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 14FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 16FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 18FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 20FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 22FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 24FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 04Fx40cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 06FRx40cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 08FRx40cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 10FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 12FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 14FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 16FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 18FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 20FRx48cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 04FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 06FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 08FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 10FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 12FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 14FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 16FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 18FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 20FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 22FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL 24FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 04FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 06FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 08FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 10FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 12FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 14FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 16FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 18FRx50cm; SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL COM VÁLVULA DIGITAL 20FRx50cm

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	5. Instruções de Uso REV03 - SONDA ASPIRAÇÃO TRAQUEAL.pdf	3336676/21-5 - 24/08/2021 - 04:35

Nome Técnico	Sondas
Registro	80163570005
Processo	25351.042802/2003-99
Fabricante Legal	• FABRICANTE: MEDSONDA IND E COM DE PRODUTOS HOSPITALARES DESCARTAVEIS LTDA - BRASIL

Fls 6155
Proc. Nº 023/2023
Ass

Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6156
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	MEDSONDA IND E COM DE PRODUTOS HOSPITALARES DESCARTAVEIS LTDA		
CNPJ	05.150.338/0001-43	**Autorização**	8.01.635-7
Produto	SONDA NASOGASTRICA		

Modelo Produto Médico
10104040 SONDA NASOGASTRICA LONGA 04; 10104060 SONDA NASOGASTRICA LONGA 06; 10104080 SONDA NASOGASTRICA LONGA 08; 10104100 SONDA NASOGASTRICA LONGA 10; 10104120 SONDA NASOGASTRICA LONGA 12; 10104140 SONDA NASOGASTRICA LONGA 14; 10104160 SONDA NASOGASTRICA LONGA 16; 10104180 SONDA NASOGASTRICA LONGA 18; 10104200 SONDA NASOGASTRICA LONGA 20; 10104220 SONDA NASOGASTRICA LONGA 22; 10104240 SONDA NASOGASTRICA LONGA 24; 10103040 SONDA NASOGASTRICA CURTA 04; 10103060 SONDA NASOGASTRICA CURTA 06; 10103080 SONDA NASOGASTRICA CURTA 08; 10103100 SONDA NASOGASTRICA CURTA 10; 10103120 SONDA NASOGASTRICA CURTA 12; 10103140 SONDA NASOGASTRICA CURTA 14; 10103160 SONDA NASOGASTRICA CURTA 16; 10103180 SONDA NASOGASTRICA CURTA 18; 10103200 SONDA NASOGASTRICA CURTA 20; 10103220 SONDA NASOGASTRICA CURTA 22; 10103240 SONDA NASOGASTRICA CURTA 24.

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	3. Instruções de Uso REV03 - SONDA NASOGÁSTRICA.pdf	4289533/21-3 - 29/10/2021 - 04:47

Nome Técnico	Sondas
Registro	80163570003
Processo	25351.042791/2003-47
Fabricante Legal	• FABRICANTE: MEDSONDA IND E COM DE PRODUTOS HOSPITALARES DESCARTAVEIS LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6157
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6158
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	KOLPLAST C I S.A.		
CNPJ	59.231.530/0001-93	**Autorização**	1.02.376-1
Produto	SWAB FLOCK		

Apresentação/Modelo
SWAB FLOCK D1,8 3X17 - EMBALAGEM CONTENDO 1 SWAB
SWAB FLOCK D1,8 5X17 - EMBALAGEM CONTENDO 1 SWAB
SWAB FLOCK D3 3X17 - EMBALAGEM CONTENDO 1 SWAB
SWAB FLOCK D3 5X17 - EMBALAGEM CONTENDO 1 SWAB

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Instruções de Uso.pdf	6242278/21-9 - 13/12/2021 - 01:48

Nome Técnico	FRASCO OU MATERIAL PARA COLETA, ARMAZENAMENTO OU TRANSPORTE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS
Registro	10237610223
Processo	25351.358000/2020-07
Fabricante Legal	• FABRICANTE: KOLPLAST C I S.A. - BRASIL
Classificação de Risco	I - Classe I: produtos de baixo risco ao indivíduo e baixo risco à saúde pública
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6159
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6160
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: amoxicilina

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.107067/2006-19	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	25/08/2008
Nome Comercial	amoxicilina	**Registro**	125680147	**Vencimento do registro**	08/2028
Princípio Ativo	AMOXICILINA TRI-hIDRATADA			**Medicamento de referência**	Amoxil
Classe Terapêutica	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO			**ATC**	PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 12 ATIVA	1256801470017	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses
2	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21 ATIVA	1256801470025	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses
3	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 120 ATIVA	1256801470033	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses
4	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 210 ATIVA	1256801470041	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses
5	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 480 ATIVA	1256801470051	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses

Fls 6161
Proc. Nº 025/2023
Ass

6	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 840 ATIVA	1256801470068	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses
7	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 280 (EMB FRAC) ATIVA	1256801470076	CAPSULA GELATINOSA DURA	25/08/2008	24 meses

Fls 6162
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: AZITROMICINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	**CNPJ**	17.875.154/0001-20	**Autorização**	1.00.917-8
Processo	25351.650055/2014-10	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	25/05/2015
Nome Comercial	AZITROMICINA	**Registro**	109170097	**Vencimento do registro**	05/2025
Princípio Ativo	AZITROMICINA DI-hIDRATADA			**Medicamento de referência**	ZITROMAX
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	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 3 ATIVA	1091700970011	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/05/2015	24 meses
2	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 2 ATIVA	1091700970028	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/05/2015	24 meses
3	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 300 ATIVA	1091700970036	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/05/2015	24 meses
4	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 500 ATIVA	1091700970044	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/05/2015	24 meses
5	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 5 ATIVA	1091700970052	COMPRIMIDO REVESTIDO	25/05/2015	24 meses

Fls 6163
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6164
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: POLTAX

Nome da Empresa Detentora do Registro	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	**CNPJ**	03.485.572/0001-04	**Autorização**	1.05.423-2
Processo	25351.001197/2003-04	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	09/04/2003
Nome Comercial	POLTAX	**Registro**	154230026	**Vencimento do registro**	04/2028
Princípio Ativo	DICLOFENACO DIETILAMÔNIO, DICLOFENACO POTÁSSICO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS			**ATC**	ANTINFLAMATORIOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1542300260019	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses
2	50 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1542300260027	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses
3	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1542300260035	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses
4	50 MG COM REV CT 50 BL AL PLAS INC X 10 (EMB. HOSP.) CANCELADA OU CADUCA	1542300260043	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses
5	44,3 MG COM DISP CT 2 BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1542300260051	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses
6	44,3 MG COM DISP CT 50 BL AL PLAS INC X 10 (EMB. HOSP.) CANCELADA OU CADUCA	1542300260061	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses

Fls 6165
Proc. Nº 023/2023
Ass

7	50 MG COM REV CT 25 BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1542300260078	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/04/2003	24 meses
8	11,6 MG/G GEL CT BG X 60 G ATIVA	1542300260089	GEL	09/04/2003	24 meses
9	11,6 MG/G GEL CT 60 BG X 60 G (EMB MULT) ATIVA	1542300260090	GEL	09/04/2003	24 meses

Fls 6166
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	LABOR IMPORT COMERCIAL IMPORTADORA E EXPORTADORA LTDA		
CNPJ	01.005.728/0001-79	**Autorização**	1.03.694-6
Produto	TUBO ENDOTRAQUEAL		

Modelo Produto Médico
TUBO ENDOTRAQUEAL COM MANGUITO SOLIDOR: DISPONÍVEL PARA I.D 2.0 A 10.0.
TUBO ENDOTRAQUEAL SEM MANGUITO SOLIDOR: DISPONÍVEL PARA I.D 2.0 A 10.0.

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	TUBO ENDOTRAQUEAL Well Lead.pdf	4317183/21-8 - 01/11/2021 - 09:05

Nome Técnico	Tubo Traqueal
Registro	10369460137
Processo	25351.504785/2016-08
Fabricante Legal	• FABRICANTE: WELL LEAD MEDICAL CO, LTD - CHINA, REPÚBLICA POPULAR
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6167
Proc. Nº 0129/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LORATADINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	CIMED INDUSTRIA S.A	**CNPJ**	02.814.497/0001-07	**Autorização**	1.04.381-0
Processo	25351.754203/2015-57	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/10/2019
Nome Comercial	LORATADINA	**Registro**	143810240	**Vencimento do registro**	10/2029
Princípio Ativo	LORATADINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS			**ATC**	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 6 ATIVA	1438102400014	Comprimido	14/10/2019	24 meses
2	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 10 ATIVA	1438102400022	Comprimido	14/10/2019	24 meses
3	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 12 ATIVA	1438102400030	Comprimido	14/10/2019	24 meses
4	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 15 ATIVA	1438102400049	Comprimido	14/10/2019	24 meses
5	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 20 ATIVA	1438102400057	Comprimido	14/10/2019	24 meses
6	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 120 ATIVA	1438102400065	Comprimido	14/10/2019	24 meses
7	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 200 ATIVA	1438102400073	Comprimido	14/10/2019	24 meses

Fls 6168
Proc. Nº 025/2023
Ass

8	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 240 ATIVA	1438102400081	Comprimido	14/10/2019	24 meses
9	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 360 ATIVA	1438102400091	Comprimido	14/10/2019	24 meses
10	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 480 ATIVA	1438102400103	Comprimido	14/10/2019	24 meses
11	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 500 ATIVA	1438102400111	Comprimido	14/10/2019	24 meses
12	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 6 ATIVA	1438102400121	Comprimido	14/10/2019	24 meses
13	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 ATIVA	1438102400138	Comprimido	14/10/2019	24 meses
14	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 ATIVA	1438102400146	Comprimido	14/10/2019	24 meses
15	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15 ATIVA	1438102400154	Comprimido	14/10/2019	24 meses
16	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 ATIVA	1438102400162	Comprimido	14/10/2019	24 meses
17	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 120 ATIVA	1438102400170	Comprimido	14/10/2019	24 meses
18	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 200 ATIVA	1438102400189	Comprimido	14/10/2019	24 meses
19	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 240 ATIVA	1438102400197	Comprimido	14/10/2019	24 meses
20	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360 ATIVA	1438102400200	Comprimido	14/10/2019	24 meses
21	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 480 ATIVA	1438102400219	Comprimido	14/10/2019	24 meses
22	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 ATIVA	1438102400227	Comprimido	14/10/2019	24 meses

Fls 6169
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ALBEL

Nome da Empresa Detentora do Registro	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	**CNPJ**	03.485.572/0001-04	**Autorização**	1.05.423-2
Processo	25351.017583/2003-18	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	10/08/2004
Nome Comercial	ALBEL	**Registro**	154230044	**Vencimento do registro**	08/2029
Princípio Ativo	ALBENDAZOL			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTI-HELMINTICOS DO TRATO GASTRINTESTINAL			**ATC**	ANTI-HELMINTICOS DO TRATO GASTRINTESTINAL
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 2 CANCELADA OU CADUCA	1542300440017	COMPRIMIDO SIMPLES	10/08/2004	24 meses
2	200 MG COM CT 250 BL AL PLAS INC X 2 (EMB. HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1542300440025	COMPRIMIDO SIMPLES	10/08/2004	24 meses
3	400 MG COM MAST CT BL AL PLAS TRANS X 1 CANCELADA OU CADUCA	1542300440033	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	10/08/2004	24 meses
4	400 MG COM MAST CT 500 BL AL PLAS TRANS X 1 CANCELADA OU CADUCA	1542300440041	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	10/08/2004	24 meses
5	40 MG/ML SUS CT FR PLAS AMB X 10 ML ATIVA	1542300440052	SUSPENSAO ORAL	10/08/2004	24 meses

6170
Fls
Proc. Nº 0237/2023
Ass

6	40 MG/ML SUS CX 60 FR PLAS AMB X 10 ML ATIVA	1542300440063	SUSPENSAO ORAL	10/08/2004	24 meses
7	400 MG COM MAST CT BL AL PLAS TRANS X 3 CANCELADA OU CADUCA	1542300440076	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	10/08/2004	24 meses
8	40 MG/ML SUS CX 50 FR PLAS AMB X 10 ML ATIVA	1542300440084	SUSPENSAO ORAL	10/08/2004	24 meses

Fls 6171
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: METRONIDAZOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.199836/2007-88	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	21/01/2008
Nome Comercial	METRONIDAZOL	**Registro**	125680182	**Vencimento do registro**	01/2028
Princípio Ativo	METRONIDAZOL			**Medicamento de referência**	FLAGYL
Classe Terapêutica	AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS			**ATC**	AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1256801820018	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses
2	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200 ATIVA	1256801820026	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses
3	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 600 ATIVA	1256801820034	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses
4	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 1000 ATIVA	1256801820042	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses
5	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 70 ATIVA	1256801820050	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses
6	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 140 ATIVA	1256801820069	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses
7	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 210 ATIVA	1256801820077	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses

8	250 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 280 ATIVA	1256801820085	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/01/2008	24 meses

Fls 6172
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6173
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: OMOPREL

Nome da Empresa Detentora do Registro	BELFAR LTDA	**CNPJ**	18.324.343/0001-77	**Autorização**	1.00.571-1
Processo	25000.002265/9705	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	22/10/1997
Nome Comercial	OMOPREL	**Registro**	105710083	**Vencimento do registro**	10/2027
Princípio Ativo	OMEPRAZOL			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIULCEROSOS			**ATC**	ANTIULCEROSOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	-
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 14 CANCELADA OU CADUCA	1057100830012	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/04/2001	24 meses
2	20 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 07 CANCELADA OU CADUCA	1057100830020	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/04/2001	24 meses
3	20 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 14 CANCELADA OU CADUCA	1057100830039	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/04/2001	24 meses
4	40 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 7 CANCELADA OU CADUCA	1057100830047	CAPSULA GELATINOSA DURA	05/06/2002	24 meses
5	40 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 14 CANCELADA OU CADUCA	1057100830055	CAPSULA GELATINOSA DURA	05/06/2002	24 meses

6174
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

6	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 07 CANCELADA OU CADUCA	1057100830063	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
7	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 14 ATIVA	1057100830071	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
8	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 28 ATIVA	1057100830081	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
9	20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 56 ATIVA	1057100830098	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
10	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 7 ATIVA	1057100830101	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
11	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 14 ATIVA	1057100830111	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
12	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 28 ATIVA	1057100830128	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses
13	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 56 ATIVA	1057100830136	CAPSULA GELATINOSA DURA	22/10/1997	24 meses

Fls 6175
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DIPIRONA SÓDICA

Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	**CNPJ**	06.628.333/0001-46	**Autorização**	1.01.085-1
Processo	25351.329759/2005-35	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	21/11/2005
Nome Comercial	DIPIRONA SÓDICA	**Registro**	110850030	**Vencimento do registro**	11/2025
Princípio Ativo	dipirona monoidratada			**Medicamento de referência**	NOVALGINA
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NAO NARCOTICOS			**ATC**	ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Medidas de fiscalização vigentes ?

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAST OPC X 10 ML ATIVA	1108500300019	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
2	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT PLAST OPC X 10 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300027	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
3	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT PLAST OPC X 10 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300035	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
4	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 10 ML ATIVA	1108500300043	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses

6176
Proc. Nº 023/2023

5	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT VD AMB X 10 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300051	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
6	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT VD AMB X 10 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300061	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
7	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAST OPC X 20 ML ATIVA	1108500300078	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
8	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT PLAST OPC X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300086	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
9	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT PLAST OPC X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300094	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
10	500 MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 20 ML ATIVA	1108500300108	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
11	500 MG/ML SOL OR CX 100 FR GOT VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300116	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
12	500 MG/ML SOL OR CX 200 FR GOT VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300124	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
13	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT PLAST OPC X 10 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300132	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
14	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT VD AMB X 10 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300140	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
15	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT PLAST OPC X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300159	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses
16	500 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT VD AMB X 20 ML (EMB HOSP) ATIVA	1108500300167	SOLUÇAO ORAL	21/11/2005	24 meses

Fls 6177
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ACETATO DE DEXAMETASONA

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	**CNPJ**	73.856.593/0001-66	**Autorização**	1.02.568-5
Processo	25351.045969/2005-73	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	11/07/2005
Nome Comercial	ACETATO DE DEXAMETASONA	**Registro**	125680126	**Vencimento do registro**	07/2025
Princípio Ativo	ACETATO DE DEXAMETASONA			**Medicamento de referência**	DEXASON
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.			**ATC**	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 10 G ATIVA	1256801260012	CREME DERMATOLOGICO	11/07/2005	24 meses
2	1 MG/G CREM DERM CX 100 BG AL X 10 G (EMB HOSP) ATIVA	1256801260020	CREME DERMATOLOGICO	11/07/2005	24 meses

6178
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: metronidazol

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	**CNPJ**	17.159.229/0001-76	**Autorização**	1.00.370-7
Processo	25351.008806/2018-24	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	12/03/2018
Nome Comercial	metronidazol	**Registro**	103700714	**Vencimento do registro**	03/2028
Princípio Ativo	METRONIDAZOL			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIPARASITARIOS			**ATC**	ANTIPARASITARIOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1037007140015	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
2	40 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 80 ML + CP MED ATIVA	1037007140023	SUSPENSAO ORAL	12/03/2018	24 meses
3	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 ATIVA	1037007140031	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
4	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50 ATIVA	1037007140041	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
5	500MG/5G GEL VAG CT 50 BG AL X 50 G + 500 APLIC ATIVA	1037007140058	GEL VAGINAL	12/03/2018	24 meses
6	500MG/5G GEL VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC ATIVA	1037007140066	GEL VAGINAL	12/03/2018	24 meses
7	400 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1037007140074	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses

6179
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

8	400 MG COM CT BL AL PLAS INC X 24 ATIVA	1037007140082	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
9	400 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 ATIVA	1037007140090	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
10	400 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1037007140104	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
11	250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) ATIVA	1037007140112	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
12	250 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1037007140120	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
13	250 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 50 ATIVA	1037007140139	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
14	250 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500 ATIVA	1037007140147	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
15	250 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB FRAC) ATIVA	1037007140155	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
16	400 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1037007140163	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
17	400 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 24 ATIVA	1037007140171	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
18	400 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 ATIVA	1037007140181	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses
19	400 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1037007140198	COMPRIMIDO SIMPLES	12/03/2018	24 meses

Fls 6180
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SULFADIAZINA DE PRATA

Nome da Empresa Detentora do Registro	NATIVITA IND. COM. LTDA.	**CNPJ**	65.271.900/0001-19	**Autorização**	1.04.761-3
Processo	25351.121233/2011-21	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	10/09/2012
Nome Comercial	SULFADIAZINA DE PRATA	**Registro**	147610023	**Vencimento do registro**	09/2027
Princípio Ativo	SULFADIAZINA DE PRATA			**Medicamento de referência**	DERMAZINE
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS COM ACAO NA PELE E MUCOSAS			**ATC**	OUTROS PRODUTOS COM ACAO NA PELE E MUCOSAS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG / G CREM DERM CT BG AL REV X 30 G ATIVA	1476100230017	CREME DERMATOLOGICO	10/09/2012	24 meses
2	10 MG / G CREM DERM CX 200 BG AL REV X 30 G ATIVA	1476100230025	CREME DERMATOLOGICO	10/09/2012	24 meses
3	10 MG / G CREM DERM CT PT PLAS OPC X 400 G ATIVA	1476100230033	CREME DERMATOLOGICO	10/09/2012	24 meses
4	10 MG / G CREM DERM CX 24 PT PLAS OPC X 400 G ATIVA	1476100230041	CREME DERMATOLOGICO	10/09/2012	24 meses
5	10 MG / G CREM DERM CT BG AL REV X 50 G ATIVA	1476100230051	CREME DERMATOLOGICO	10/09/2012	24 meses

6	10 MG / G CREM DERM CX 200 BG AL REV X 50 G ATIVA	1476100230068	CREME DERMATOLOGICO	10/09/2012	24 meses

Fls 6181
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6182
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	KOLPLAST C I S.A.		
CNPJ	59.231.530/0001-93	**Autorização**	1.02.376-1
Produto	KIT PAPANICOLAOU VAGISPEC		

Modelo Produto Médico
Kit Papanicolaou G Estéril
Kit Papanicolaou M Estéril
Kit Papanicolaou P Estéril

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	INSTRUÇÕES DE USO_10237610190 (Solicita_ANVISA).pdf	3813283/21-6 - 27/09/2021 - 11:00

Nome Técnico	Kit Para Colpocitologia
Registro	10237610190
Processo	25351.058643/2019-10
Fabricante Legal	• FABRICANTE: KOLPLAST C I S.A. - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6183
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	NUTRIEX IMPORTACAO E EXPORTACAO DE PRODUTOS NUTRICIONAIS E FARMOQUIMICOS LTDA		
CNPJ	06.172.459/0001-59	**Autorização**	8.04.519-6
Produto	ÓLEO CICATRIZANTE CURATIVO		

Modelo Produto Médico

Agebem: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300 e 500 mL. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação; Dauf: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300 e 500 mL. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação; Dauf Protect: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300 e 500 mL. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação; Dermaex: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300 e 500 mL. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação; Nutriex: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300 e 500 mL. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação; Triane: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120, 150, 200, 250, 300 e 500 mL. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação;

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	INSTRUÇÃO DE USO DERMAEX.pdf	2675551/22-8 - 05/05/2022 - 09:40
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	INSTRUÇÃO DE USO DAUF PROTECT.pdf	2675551/22-8 - 05/05/2022 - 09:40
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	INSTRUÇÃO DE USO AGEBEM.pdf	2675551/22-8 - 05/05/2022 - 09:40

Nome Técnico	Curativo
Registro	80451960191
Processo	25351.438298/2013-00
Fabricante Legal	• FABRICANTE: NUTRIEX IMPORTACAO E EXPORTACAO DE PRODUTOS NUTRICIONAIS E FARMOQUIMICOS LTDA - BRASIL

Fls 6184
Proc. Nº 023/2023
Ass

Classificação de Risco	III - ALTO RISCO
Vencimento do Registro	22/12/2024

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6185
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	CONVATEC BRASIL LTDA		
CNPJ	09.603.161/0001-44	**Autorização**	8.05.230-2
Produto	ACTIVE LIFE BOLSA DE OSTOMIA DE UMA PEÇA DRENÁVEL		

Modelo Produto Médico
22758; 22759; 22760; 22761; 22762; 22763; 22771; 22773

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	IFU_80523020058_V0.pdf	3437208/21-7 - 31/08/2021 - 07:12

Nome Técnico	Bolsas Coletoras
Registro	80523020058
Processo	25351.532225/2017-28
Fabricante Legal	• FABRICANTE: CONVATEC LIMITED - REINO UNIDO
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6186
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MALEATO DE ENALAPRIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.669347/2013-22	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	27/07/2015
Nome Comercial	MALEATO DE ENALAPRIL	**Registro**	113430190	**Vencimento do registro**	07/2025
Princípio Ativo	MALEATO DE ENALAPRIL			**Medicamento de referência**	RENITEC
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS			**ATC**	ANTI-HIPERTENSIVOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1134301900015	COMPRIMIDO SIMPLES	27/07/2015	24 meses
2	20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1134301900023	COMPRIMIDO SIMPLES	27/07/2015	24 meses
3	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1134301900031	COMPRIMIDO SIMPLES	27/07/2015	24 meses
4	20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1134301900041	COMPRIMIDO SIMPLES	27/07/2015	24 meses

Fls 6187
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: hidroclorotiazida

Nome da Empresa Detentora do Registro	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	**CNPJ**	05.161.069/0001-10	**Autorização**	1.05.584-9
Processo	25351.675550/2015-12	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	18/01/2016
Nome Comercial	hidroclorotiazida	**Registro**	155840485	**Vencimento do registro**	01/2026
Princípio Ativo	HIDROCLOROTIAZIDA			**Medicamento de referência**	CLORANA
Classe Terapêutica	DIURETICOS			**ATC**	DIURETICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1558404850013	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
2	50 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1558404850021	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
3	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1558404850031	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
4	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1558404850048	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
5	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1558404850056	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
6	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1558404850064	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
7	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 90 ATIVA	1558404850072	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses

Fls. 6188
Proc. Nº 023/2023
Ass.

8	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 100 ATIVA	1558404850080	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
9	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 150 ATIVA	1558404850099	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
10	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1558404850102	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
11	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 210 ATIVA	1558404850110	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
12	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 300 ATIVA	1558404850129	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
13	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 400 ATIVA	1558404850137	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
14	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 450 ATIVA	1558404850145	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
15	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1558404850153	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses
16	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 600 ATIVA	1558404850161	COMPRIMIDO SIMPLES	18/01/2016	24 meses

Fls 6189
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SANPRONOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.125759/2022-69	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	06/06/2022
Nome Comercial	SANPRONOL	**Registro**	113430210	**Vencimento do registro**	06/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL			**Medicamento de referência**	AMPRAX
Classe Terapêutica	BETABLOQUEADORES SIMPLES			**ATC**	BETABLOQUEADORES SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	40 MG COM CT BL AL PLAS PVC AMB X 40 ATIVA	1134302100012	COMPRIMIDO SIMPLES	06/06/2022	24 meses
2	40 MG COM CT BL AL PLAS PVC AMB X 500 ATIVA	1134302100020	COMPRIMIDO SIMPLES	06/06/2022	24 meses

Fls 6190
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BACLOFEN

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	**CNPJ**	17.159.229/0001-76	**Autorização**	1.00.370-7
Processo	25000.023307/9652	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	05/07/1996
Nome Comercial	BACLOFEN	**Registro**	103700111	**Vencimento do registro**	07/2026
Princípio Ativo	BACLOFENO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	RELAXANTES MUSCULARES CENTRAIS SIMPLES			**ATC**	RELAXANTES MUSCULARES CENTRAIS SIMPLES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1037001110017	COMPRIMIDO SIMPLES	17/08/2001	24 meses
2	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1037001110025	COMPRIMIDO SIMPLES	28/03/2002	24 meses
3	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1037001110033	COMPRIMIDO SIMPLES	05/07/1996	24 meses

Fls 6191
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LAMOTRIGINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNICHEM FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	05.399.786/0001-85	**Autorização**	1.05.649-4
Processo	25351.710190/2011-16	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	13/06/2016
Nome Comercial	LAMOTRIGINA	**Registro**	156490009	**Vencimento do registro**	06/2026
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA			**Medicamento de referência**	LAMICTAL
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Medidas de fiscalização vigentes ?

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1564900090018	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54 meses
2	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1564900090026	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	48 meses
3	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1564900090034	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54 meses

Fls 6192
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA		
CNPJ	19.400.787/0001-07	**Autorização**	1.02.693-6
Produto	HCG STRIP		

Apresentação/Modelo
Tiras Reativas (01, 25, 50 ou 100 unidades) e Cassetes (01, 25, 50 ou 100 unidades)

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Instruções de Uso - HCG STRIP - Versão Julho 2022.pdf	4461006/22-1 - 27/07/2022 - 04:00

Nome Técnico	BETA GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA (BHCG)
Registro	10269360105
Processo	25351.007031/0113
Fabricante Legal	• FABRICANTE: QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	II - Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6193
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA		
CNPJ	19.400.787/0001-07	**Autorização**	1.02.693-6
Produto	ÁCIDO ÚRICO MONOREAGENTE		

Filtrar...

Apresentação/Modelo
R1: 2 X 60 ML; R2: 3 ML
R1: 3 X 60 ML; R2: 3 ML
R1: 4 X 60 ML; R2: 3 ML
R1: 8 X 60 ML; R2: 3 ML
R1: 100 ML; R2: 3 ML
R1:2 X 100 ML; R2: 3 ML
R1: 4 X 100 ML; R2: 3 ML
R1: 5 X 20 ML; R2: 3 ML
R1: 3 X 40 ML; R2: 3 ML
R1: 4 X 40 ML; R2: 3 ML

« 1 2 »

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Instruções de Uso - ÁCIDO ÚRICO MONOREAGENTE - Versão Maio 2023.pdf	0525783/23-7 - 24/05/2023 - 08:44

Nome Técnico	ÁCIDO ÚRICO
Registro	10269360228
Processo	25351.761660/2011-54

Fabricante Legal	• FABRICANTE: QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	II - Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6194
Proc. Nº 025/2023
Ass

Fls 6195
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA		
CNPJ	19.400.787/0001-07	**Autorização**	1.02.693-6
Produto	COLESTEROL MONOREAGENTE		

Filtrar...

Apresentação/Modelo
R1: 1 X 100 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 2 X 100 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 4 X 100 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 5 X 20 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 5 X 40 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 10 X 40 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 4 X 60 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 6 X 60 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 8 X 60 mL / R2: 1 X 3 mL
R1: 10 X 60 mL / R2: 1 X 3 mL

« 1 2 »

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Instruções de Uso - COLESTEROL MONOREAGENTE -Versão Maio 2022.pdf	4255278/22-9 - 04/06/2022 - 11:48

Nome Técnico	COLESTEROL TOTAL
Registro	10269360141
Processo	25351.281026/2006-93

Fls 6196
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fabricante Legal	• FABRICANTE: QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	II - Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6197
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	EBRAM PRODUTOS LABORATORIAIS LTDA		
CNPJ	50.657.402/0001-31	**Autorização**	1.01.598-2
Produto	FAMILIA SISTEMA ABO		

Filtrar...

Apresentação/Modelo
SORO ANTI-B (Monoclonal) - 1000 x 10mL
SORO ANTI-B (Monoclonal) - 5 x 10mL
SORO ANTI-B (Monoclonal) - 500 x 10mL
SORO ANTI-A (Monoclonal) - 1 x 10mL
SORO ANTI-A (Monoclonal) - 10 x 10mL
SORO ANTI-A (Monoclonal) - 100 x 10mL
SORO ANTI-A (Monoclonal) - 1000 x 10mL
SORO ANTI-A (Monoclonal) - 5 x 10mL
SORO ANTI-A (Monoclonal) - 500 x 10mL
SORO ANTI-B (Monoclonal) - 1 x 10mL

« 1 2 »

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Soro Anti-A_B_AB_ed_set21.pdf	3513179/21-9 - 06/09/2021 - 09:50

Nome Técnico	IMUNOHEMATOLOGIA - ABO - ORIGEM MONOCLONAL
Registro	10159820204
Processo	25351.421113/2014-86

Fabricante Legal	• FABRICANTE: EBRAM PRODUTOS LABORATORIAIS LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	IV - Classe IV: produtos de alto risco ao indivíduo e alto risco à saúde pública
Vencimento do Registro	18/02/2025

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6198
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6199
Proc. Nº 0231/2023
Ass.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORPROMAZ

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	**CNPJ**	60.665.981/0001-18	A
Processo	25001.002873/87	**Categoria Regulatória**	Similar	D re
Nome Comercial	CLORPROMAZ	**Registro**	104970155	V d
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA			M d
Classe Terapêutica	NEUROLEPTICOS			A
Parecer Público	-			B E
Rotulagem	• CLORPROMAZ_LAYOUT DE EMBALAGEM.PDF - 1 de 1			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM CT ENV AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1049701550013	COMPRIMIDO SIMPLES	26/03/2001	24 meses
2	5 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 5 ML ATIVA	1049701550021	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses
3	5 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD AMB X 5 ML (EMB HOSP) ATIVA	1049701550031	SOLUÇAO INJETAVEL	26/03/2001	24 meses
4	100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 100 ATIVA	1049701550048	COMPRIMIDO REVESTIDO	30/03/2001	24 meses

Fls 6200
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6201
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de amitriptilina

Nome da Empresa Detentora do Registro	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	**CNPJ**	05.161.069/0001-10	**Autorização**	1.05.584-9
Processo	25351.534978/2011-89	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	12/12/2011
Nome Comercial	cloridrato de amitriptilina	**Registro**	155840067	**Vencimento do registro**	09/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA			**Medicamento de referência**	TRYPTANOL
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			**ATC**	ANTIDEPRESSIVOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1558400670010	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	24 meses
2	25 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1558400670029	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	24 meses
3	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1558400670037	COMPRIMIDO SIMPLES	12/12/2011	24 meses

Fls 6202
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CARBONATO DE LÍTIO

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.695995/2008-90	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	01/06/2009
Nome Comercial	CARBONATO DE LÍTIO	**Registro**	113430167	**Vencimento do registro**	06/2029
Princípio Ativo	CARBONATO DE LÍTIO			**Medicamento de referência**	CARBOLITIUM
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			**ATC**	ANTIDEPRESSIVOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	300 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 25 ATIVA	1134301670011	COMPRIMIDO SIMPLES	01/06/2009	24 meses
2	300 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 50 ATIVA	1134301670028	COMPRIMIDO SIMPLES	01/06/2009	24 meses
3	300 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 60 ATIVA	1134301670036	COMPRIMIDO SIMPLES	01/06/2009	24 meses
4	300 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 ATIVA	1134301670044	COMPRIMIDO SIMPLES	01/06/2009	24 meses

Fls 6203
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: cloridrato de fluoxetina

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.227540/2008-45	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	06/07/2009
Nome Comercial	cloridrato de fluoxetina	**Registro**	113430169	**Vencimento do registro**	07/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE FLUOXETINA			**Medicamento de referência**	PROZAC
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			**ATC**	ANTIDEPRESSIVOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1134301690010	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses
2	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1134301690029	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses
3	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1134301690037	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses
4	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 70 ATIVA	1134301690045	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses
5	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1134301690053	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses
6	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1134301690061	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses
7	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1134301690071	CAPSULA GELATINOSA DURA	06/07/2009	24 meses

Fls 6204
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6205
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: EPILENIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	49.475.833/0001-06	**Autorização**	1.00.974-4
Processo	25991.010367/79	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	29/12/2000
Nome Comercial	EPILENIL	**Registro**	109740046	**Vencimento do registro**	02/2025
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódio, ÁCIDO VALPRÓICO			**Medicamento de referência**	DEPAKENE
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MG/5 ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1097400460015	XAROPE	29/12/2000	24 meses
2	250 MG CAP MOLE OR CT FR VD AMB X 25 ATIVA	1097400460023	Cápsula Mole	29/12/2000	24 meses
3	250 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 100 CANCELADA OU CADUCA	1097400460031	CAPSULA GELATINOSA MOLE	29/12/2000	24 meses
4	300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 CANCELADA OU CADUCA	1097400460041	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
5	300 MG COM REV CT FR VD AMB X 50 CANCELADA OU CADUCA	1097400460058	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
6	300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 25 CANCELADA OU CADUCA	1097400460066	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses

6206
Proc. Nº 023/2023

7	300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 CANCELADA OU CADUCA	1097400460074	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
8	300 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1097400460082	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
9	300 MG COM REV CT 5 BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1097400460090	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
10	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 ATIVA	1097400460104	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
11	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 50 ATIVA	1097400460112	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
12	576 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 25 CANCELADA OU CADUCA	1097400460120	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
13	576 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 CANCELADA OU CADUCA	1097400460139	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
14	576 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1097400460147	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses
15	576 MG COM REV CT 5 BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1097400460155	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/02/2002	24 meses

6207
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FENOCRIS

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25992.015475/73	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	13/01/1997
Nome Comercial	FENOCRIS	**Registro**	102980016	**Vencimento do registro**	10/2028
Princípio Ativo	FENOBARBITAL, FENOBARBITAL SÓDICO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM FR VD AMB X 200 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1029800160014	Comprimido	14/06/1999	36 meses
9	100 MG COM CX ENV KRAFT POLIET X 200 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1029800160099	COMPRIMIDO SIMPLES	14/06/1999	36 meses
13	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1029800160138	COMPRIMIDO SIMPLES	14/06/1999	24 meses
14	100 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1029800160121	******* Comprimido Revestido	14/06/1999	24 meses
15	40MG/ML SOL OR CX 10 FR GOT VD AMB X 20 ML ATIVA	1029800160030	SOLUÇAO ORAL	13/01/1997	24 meses

6208
Fls
Proc. N 025/2023
Ass

16	40MG/ML SOL OR CT FR GOT VD AMB X 20 ML ATIVA	1029800160111	SOLUÇAO ORAL	13/01/1997	24 meses
17	100 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1029800160102	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/1997	24 meses
18	100 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 36 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1029800160189	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/1997	24 meses
19	100 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 AMP VD TRANS X 2 ML ATIVA	1029800160197	SOLUÇAO INJETAVEL	13/01/1997	24 meses
20	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1029800160200	COMPRIMIDO SIMPLES	13/01/1997	24 meses

6209
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PAMERGAN

Nome da Empresa Detentora do Registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	**CNPJ**	44.734.671/0001-51	**Autorização**	1.00.298-1
Processo	25992.008540/74	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	09/04/1975
Nome Comercial	PAMERGAN	**Registro**	102980042	**Vencimento do registro**	04/2030
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PROMETAZINA			**Medicamento de referência**	FENERGAN
Classe Terapêutica	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS			**ATC**	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG/ML SOL INJ IM CX 50 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1029800420016	SOLUÇAO INJETAVEL	26/07/2002	24 meses
2	25 MG DRG CT FR VD AMB X 200 CANCELADA OU CADUCA	1029800420022	DRAGEA SIMPLES	26/07/2002	36 meses
3	25 MG DRG CX 50 FR X 10 CANCELADA OU CADUCA	1029800420032	DRAGEA SIMPLES	19/10/2000	36 meses
4	25 MG COM REV CT FR VD AMB X 200 (EMB. HOSP.) CANCELADA OU CADUCA	1029800420049	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/10/2000	36 meses
6	2% SOL INJ CX 500 CARP X 1,8 ML CANCELADA OU CADUCA	1029800420067	SOLUÇAO DERMATOLOGICA	19/10/2000	36 meses
7	25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1029800420075	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/10/2000	24 meses

8	25 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1029800420083	COMPRIMIDO REVESTIDO	19/10/2000	24 meses
15	25 MG/ML SOL INJ IM CX 36 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1029800420156	SOLUÇAO INJETAVEL	09/04/1975	24 meses
16	25 MG/ML SOL INJ IM CX 25 AMP VD AMB X 2 ML ATIVA	1029800420164	SOLUÇAO INJETAVEL	09/04/1975	24 meses

6210
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 6211
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Saneantes - Produtos Registrados / Saneantes - Produtos Registrados

Detalhe do Produto: GERME - CIN

Nome da Empresa	CINORD INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA		
CNPJ	06.879.626/0001-04	**Autorização**	3.03.301-4
Nome Comercial	GERME - CIN		
Classe Terapêutica	DESINFETANTE HOSPITALAR PARA SUPERFÍCIES FIXAS E ARTIGOS NÃO CRÍTICOS		
Registro	333010002		
Processo	25351.005582/2007-46		
Vencimento do registro	18/06/2017		
Situação do Produto	INATIVO		

Apresentação	**Forma Farmacêutica**	**Nº Apres.**	**Data de Publicação**
FRASCO DE PLASTICO TRANSPARENTE	LIQUIDO	1	18/06/2007
Validade	24 meses	**Registro**	3330100020019
Princípio Ativo			
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CAIXA DE PAPELAO		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • CINORD INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA - SERRANA - BRASIL Fabricantes Internacionais *[sem dados cadastrados]*		
Via de Administração	*[sem dados cadastrados]*		
IFA único	Não		
Conservação	INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM		
Restrição de prescrição	*[sem dados cadastrados]*		
Restrição de uso	*[sem dados cadastrados]*		
Destinação	*[sem dados cadastrados]*		

Fls 6212
Proc. Nº 023/2023
Ass

Restrito a hospitais	**Não Informado**
Tarja	*[sem dados cadastrados]*
Medicamento de referência	**Não**
Apresentação fracionada	**Não**

Apresentação	**Forma Farmacêutica**	**Nº Apres.**	**Data de Publicação**
GALAO PLASTICO	LIQUIDO	2	18/06/2007
Validade	24 meses	**Registro**	3330100020027

Princípio Ativo	
Embalagem	• Primária - GALAO PLASTICO • Secundária - CAIXA DE PAPELAO
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • CINORD INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA - SERRANA - BRASIL Fabricantes Internacionais *[sem dados cadastrados]*
Via de Administração	*[sem dados cadastrados]*
IFA único	Não
Conservação	INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM
Restrição de prescrição	*[sem dados cadastrados]*
Restrição de uso	*[sem dados cadastrados]*
Destinação	*[sem dados cadastrados]*
Restrito a hospitais	**Não Informado**
Tarja	*[sem dados cadastrados]*
Medicamento de referência	**Não**
Apresentação fracionada	**Não**

6213
Fls Voltar
Proc. Nº 025/2023
Ass

6214
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ÁGUA PARA INJEÇÃO

Nome da Empresa Detentora do Registro	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	**CNPJ**	49.324.221/0001-04	**Autorização**	1.00.041-0
Processo	25351.010427/2004-07	**Categoria Regulatória**	Específico	**Data do registro**	02/03/2004
Nome Comercial	ÁGUA PARA INJEÇÃO	**Registro**	100410100	**Vencimento do registro**	08/2025
Princípio Ativo	ÁGUA PARA INJEÇÃO, Água para injeção, água para injeção			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	DILUENTES E VEICULOS DE MEDICAMENTOS			**ATC**	DILUENTES E VEICULOS DE MEDICAMENTOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000012	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
2	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000020	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
3	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000039	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
4	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000047	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
5	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 2000 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000055	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
6	SOL INJ CX BOLS PLAS X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000063	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses

6215
Fls
Proc. Nº 0252023
Ass

7	SOL INJ CX BOLS PLAS X 250 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000071	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
8	SOL INJ CX BOLS PLAS X 500 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000081	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
9	SOL INJ CX BOLS PLAS X 1000 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000098	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
10	SOL INJ CX BOLS PLAS X 2000 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000101	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
11	SOL INJ CX BOLS PLAS X 5000 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000111	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	36 meses
12	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 100 ML (CONT 50 ML) (SIST. FECHADO) CANCELADA OU CADUCA	1004101000128	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
13	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 100 ML SIST. FECHADO ATIVA	1004101000136	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
14	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 250 ML SIST. FECHADO ATIVA	1004101000144	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
15	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 500 ML SIST. FECHADO ATIVA	1004101000152	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
16	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 1000 ML SIST. FECHADO ATIVA	1004101000160	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
17	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 250ML SIST FECH (CONT 50ML) CANCELADA OU CADUCA	1004101000179	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
18	SOL INJ CX FR PLAS TRANS X 250ML SIST FECH (CONT 100ML) CANCELADA OU CADUCA	1004101000187	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
19	SOL INJ IV CX BOLS PLAS SIST FECH X 100ML ATIVA	1004101000195	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
20	SOL INJ IV CX BOLS PLAS SIST FECH X 250ML ATIVA	1004101000209	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
21	SOL INJ IV CX BOLS PLAS SIST FECH X 500ML ATIVA	1004101000217	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses

6216
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

22	SOL INJ IV CX BOLS PLAS SIST FECH X 1000ML ATIVA	1004101000225	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
23	SOL INJ IV CX BOLS PLAS SIST FECH X 50 ML CANCELADA OU CADUCA	1004101000233	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
24	SOL INJ CX 80 FR PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1004101000241	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
25	SOL INJ CX 48 FR PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML ATIVA	1004101000251	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
26	SOL INJ CX 30 FR PLAS TRANS SIST FECHX 500 ML ATIVA	1004101000268	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
27	SOL INJ CX 16 FR PLAS TRANS SIST FECH X 1000 ML ATIVA	1004101000276	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
28	SOL INJ CX 80 BOLS PLAS SIST FECH X 100ML ATIVA	1004101000284	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
29	SOL INJ CX 50 BOLS PLAS SIST FECH X 250ML ATIVA	1004101000292	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses
30	SOL INJ CX 30 BOLS PLAS SIST FECH X 500ML ATIVA	1004101000306	SOLUÇAO INJETAVEL	02/03/2004	24 meses

6217
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CARBAMAZEPINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	19.570.720/0001-10	**Autorização**	1.01.343-0
Processo	25351.545964/2008-99	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	20/12/2010
Nome Comercial	CARBAMAZEPINA	**Registro**	113430180	**Vencimento do registro**	12/2025
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1134301800010	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses
2	20 MG/ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1134301800029	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses
3	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1134301800037	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses
4	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1134301800045	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses
5	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP ATIVA	1134301800053	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses

6218
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

6	20 MG/ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP ATIVA	1134301800061	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses
7	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB X 100 ML + 50 COP ATIVA	1134301800071	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses
8	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML + 50 COP ATIVA	1134301800088	SUSPENSAO ORAL	20/12/2010	24 meses

Fls 6219
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	DESCARTEE INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ROUPAS DESCATÁVEIS LTDA		
CNPJ	07.318.036/0001-67	**Autorização**	8.04.413-9
Produto	AVENTAL DESCARTÁVEL EM TNT		

Filtrar...

Modelo Produto Médico
DSCT1015
DSCT10220
DSCT10220
DSCT10220
DSCT10220
DSCT10220
DSCT10220
DSCT10830
DSCT10830
DSCT10830

« 1 2 3 4 5 ... »

Tipo de Arquivo	**Arquivos**	**Expediente, data e hora de inclusão**
INSTRUÇÕES DE USO OU MANUAL DO USUÁRIO DO PRODUTO	Avental Descartavel em tnt.docx	4160911/21-8 - 21/10/2021 - 04:44

Nome Técnico	Vestimenta Cirurgica
Registro	80441390019
Processo	25351.628137/2019-92

Fls 6220
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fabricante Legal	• FABRICANTE: DESCARTEE INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ROUPAS DESCATÁVEIS LTDA - BRASIL
Classificação de Risco	I - BAIXO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Exportar para Excel | Exportar para PDF | Voltar

Fls 6221
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO
Publicado em: 17/12/2020 | Edição: 241 | Seção: 1 | Página: 171
Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO - RDC Nº 448, DE 15 DE DEZEMBRO DE 2020

Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricaçaɔo, importaçaɔo e comercialização de equipamentos de proteção individual identificados como prioritairios para uso em serviços de sauide, em virtude da emergência de sauide puiblica internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de dezembro de 2020, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1° Esta Resolução dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e comercialização de equipamentos de proteção individual identificados como prioritários, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

Art. 2° A fabricação de máscaras cirúrgicas, respiradores particulados N95, PFF2 ou equivalentes, óculos de proteção, protetores faciais (face shield), vestimentas hospitalares descartáveis (aventais/capotes impermeáveis e não impermeáveis), gorros e propés para uso em serviços de saúde ficam excepcional e temporariamente dispensadas da notificação à Anvisa.

Parágrafo único. As empresas fabricantes dos produtos previstos no caput devem protocolar licenciamento sanitário junto ao órgão de vigilância sanitária local e autorização de funcionamento para a atividade de fabricação junto à Anvisa, podendo manter as atividades até manifestação conclusiva do órgão de vigilância sanitária que ateste as condições técnicas e operacionais.

Art. 3° Fica autorizada a importação de máscaras cirúrgicas, respiradores particulados N95, PFF2 ou equivalentes, óculos de proteção, protetores faciais (face shield), vestimentas hospitalares descartáveis (aventais/capotes impermeáveis e não impermeáveis), gorros e propés para uso em serviços de saúde novos e não regularizados pela Anvisa, desde que regularizados e comercializados em jurisdição membro do International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

§ 1° Para a importação de produtos regularizados e comercializados em jurisdição membro do International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), previstos no caput, o importador deverá anexar, no Sistema Visão Integrada de Comércio Exterior, Termo de Responsabilidade estabelecido no Anexo I desta Resolução, assinado pelo responsável legal.

§ 2° A empresa importadora deve possuir autorização de funcionamento emitida pela Anvisa para a atividade de importar correlatos, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 1° de abril de 2014:

a) Empresas contratadas para realizar importação por conta e ordem devem estar regularizadas quanto à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 2004.

§ 3° Caso a regularização do produto objeto da importação tenha sido aprovada pela Anvisa no período entre o protocolo do processo de importação e a análise da LI, deve ser apresentada a Declaração da pessoa jurídica detentora da regularização do produto junto à Anvisa autorizando a importação, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008.

§ 4° Se o produto estiver regularizado na Anvisa antes do protocolo do processo de importação, a análise seguirá os requisitos da RDC nº 81, de 2008.

6222
6222
Fls
Proc. Nº 02/2023
Ass.

§ 5º Cabe à empresa importadora e distribuidora garantir a procedência, rastreabilidade, qualidade, segurança e eficácia dos produtos constantes do caput.

§ 6º Os responsáveis pela fabricação, distribuição, importação e comercialização dos produtos previstos no caput deverão:

a) manter um termo de responsabilidade, conforme Anexo II desta Resolução, devidamente assinado pelo responsável legal, à disposição da autoridade sanitária, a fim de garantir a rastreabilidade de todos os produtos fabricados, importados ou distribuídos; e

b) garantir a rotulagem, em língua portuguesa, que permita no mínimo a identificação do fabricante e importador, bem como os dados do produto, como nome, lote, validade e outros, em conformidade com os regulamentos de dispositivos médicos.

§ 7º Os responsáveis pela fabricação, importação e distribuição de máscaras cirúrgicas e respiradores para particulados N95, PFF2 ou equivalentes, previstos no caput deverão, além do disposto no § 6º:

a) manter em website ou veículo de comunicação oficial, de acesso público, as instruções de uso dos produtos, incluindo-se o nome, apresentação comercial, país de procedência, nº de regularização do país de procedência e lote; e

b) manter laudos de análises periódicos e conclusivos que comprovem que os respiradores filtrantes para partículas (PFF) classe 2, N95 ou equivalentes fabricados, importados e distribuídos atendem aos padrões normalizados previstos nessa norma, antes de sua comercialização.

§ 8º A análise e anuência do processo de importação dos produtos descritos no caput não requer avaliação técnica ou documental, ficando restrita à verificação da Autorização de Funcionamento de Empresa.

Art. 4º O fabricante ou importador é responsável por garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos fabricados e importados em conformidade com esta Resolução.

§ 1º Os produtos fabricados ou importados nos termos desta Resolução estão sujeitos ao monitoramento analítico da qualidade por parte da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária - RNLVISA.

§ 2º As empresas devem garantir a rastreabilidade dos produtos fabricados ou importados e permitir a identificação dos responsáveis pela comercialização.

Art. 5º As máscaras cirúrgicas devem ser confeccionadas em material NãoTecido para uso odonto-médico-hospitalar, possuir, no mínimo, uma camada interna e uma camada externa e, obrigatoriamente, um elemento filtrante (de forma consolidada ou não), de forma a atender aos requisitos estabelecidos nas seguintes normas técnicas:

I - ABNT NBR 15052:2004 - Artigos de nãotecido de uso odonto-médico-hospitalar - Máscaras cirúrgicas - Requisitos; e

II - ABNT NBR 14873:2002 - Nãotecido para artigos de uso odonto-médico-hospitalar - Determinação da eficiência da filtração bacteriológica.

§ 1º A camada externa e o elemento filtrante devem ser resistentes à penetração de fluidos transportados pelo ar (repelência a fluidos).

§ 2º A máscara deve ser confeccionada de forma a cobrir adequadamente a área do nariz e da boca do usuário, possuir um clipe nasal constituído de material maleável que permita o ajuste adequado do contorno do nariz e das bochechas.

§ 3º O Nãotecido utilizado deve ter a determinação da eficiência da filtração bacteriológica pelo fornecedor do material, cujo elemento filtrante deve possuir eficiência de filtragem de partículas (EFP)^{3}98% e eficiência de filtragem bacteriológica (BFE)^{3}95%.

§ 4º É proibida a confecção de máscaras cirúrgicas com tecido de algodão, tricoline, TNT ou outros têxteis que não sejam do tipo "Nãotecido de uso odonto-médico- hospitalar" para uso pelos profissionais em serviços de saúde.

Fls 6223
Proc. Nº 025/2023

Art. 6º Os protetores faciais do tipo peça inteira devem ser fabricados em materiais impermeáveis.

§ 1º Os protetores faciais não podem manter saliências, extremidades afiadas, ou algum tipo de defeitos que podem causar desconforto ou acidente ao usuário durante o uso.

§ 2º Deve ser facilitada a adequação ao usuário, a fim de que o protetor facial permaneça estável durante o tempo esperado de utilização.

§ 3º O visor frontal deve ser fabricado em material transparente, e preferencialmente possuir dimensões de espessura de 0,5mm, largura de 240 mm e altura de 240mm.

Art. 7º Os respiradores filtrantes para partículas (PFF) classe 2, N95 ou equivalentes devem ser fabricados parcial ou totalmente de material filtrante que suporte o manuseio e uso durante todo o período para qual foi projetado, de forma a atender aos requisitos estabelecidos nas seguintes normas técnicas:

I - ABNT NBR 13698:2011 - Equipamento de proteção respiratória - peça semifacial filtrante para partículas; e

II - ABNT NBR 13697:2010 - Equipamento de proteção respiratória - Filtros para partículas.

§ 1º Os materiais utilizados não podem ser conhecidos como causadores de irritação ou efeitos adversos à saúde, como também não podem ser altamente inflamáveis.

§ 2º Qualquer material liberado pelo meio filtrante e pelo fluxo de ar através deste meio não pode constituir risco ou incômodo para o usuário.

§ 3º Todas as partes desmontáveis, se existentes, devem ser facilmente conectadas e mantidas firmemente na peça.

§ 4º A resistência à respiração imposta pela PFF, com ou sem válvula, deve ser a mais baixa possível e não deve exceder os seguintes valores:

I - 70Pa em caso de inalação com fluxo de ar contínuo de 30L/min;

II - 240Pa em caso de inalação com fluxo de ar contínuo de 95L/min; e

III - 300Pa em caso de exalação com fluxo de ar contínuo de 160L/min;

§ 5º A penetração dos aerossóis de ensaio através do filtro da PFF não pode exceder em momento algum a 6%.

§ 6º A válvula de exalação, se existente, deve ser protegida ou ser resistente às poeiras e danos mecânicos.

§ 7º A concentração de dióxido de carbono no ar inalado, contido no volume morto, não pode exceder o valor médio de 1% (em volume).

Art. 8º As vestimentas hospitalares devem ser fabricadas em material não tecido para uso odonto-médico-hospitalar, ou equivalente ser resistentes à penetração de fluidos transportados pelo ar (repelência a fluidos) e atender aos requisitos estabelecidos nas seguintes normas técnicas, conforme aplicável:

I - ABNT NBR ISO 13688:2017 - Vestimentas de proteção - Requisitos gerais;

II - ABNT NBR 16064:2016 - Produtos têxteis para saúde - Campos cirúrgicos, aventais e roupas para sala limpa, utilizados por pacientes e profissionais de saúde e para equipamento - Requisitos e métodos de ensaio;

III - ABNT NBR 14873:2002 - Não tecido para artigos de uso odonto-médico-hospitalar - Determinação da eficiência da filtração bacteriológica; e

IV - ABNT NBR ISO 16693:2018 - Produtos têxteis para saúde - Aventais e roupas privativas para procedimento não cirúrgico utilizados por profissionais de saúde e pacientes - Requisitos e métodos de ensaio.

§ 1º Deve ser facilitada a adequação ao usuário, a fim de que a vestimenta permaneça estável durante o tempo esperado de utilização, por meio de sistema de ajuste ou faixas de tamanhos adequados.

Fls. 0224
Proc. Nº 023/2023
Ass

§ 2° Para maior proteção do profissional, a altura do avental deve ser de, no mínimo, 1,5 m medindo-se na parte posterior da peça do decote até a barra inferior, e garantir que nenhuma parte dos membros superiores fique descoberta por movimentos esperados do usuário.

§ 3° A vestimenta deve fornecer ao usuário um nível de conforto adequado, dado o nível requerido de proteção contra o perigo que pode estar presente, as condições ambientais, o nível das atividades dos usuários e a duração prevista de utilização da vestimenta de proteção.

§ 4° Vestimentas (avental/capote) não impermeáveis com barreira para evitar a contaminação da pele e roupa do profissional devem ser fabricadas com gramatura mínima de 30g/m2.

§ 5° Vestimentas (avental/capote) impermeáveis devem ser fabricadas com gramatura mínima de 50g/m2 e possuir eficiência de filtração bacteriológica (BFE)³99%.

§ 6° Vestimentas do tipo macacão devem ser impermeáveis e conter capuz, elásticos nos punhos e tornozelos, além de costuras seladas.

Art. 9º A Anvisa poderá convocar empresas a fornecerem informações sobre produtos por elas fabricados, importados e adquiridos nos termos desta Resolução.

Art. 10. É dever do importador observar e cumprir as disposições legais, inclusive quanto à exclusividade da destinação das mercadorias, bem como estar ciente das penalidades as quais ficará sujeito, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 11. A vigência desta Resolução e as anuências excepcionais concedidas cessam automaticamente a partir do reconhecimento pelo Ministério da Saúde de que não mais se configura a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, em 4 de fevereiro de 2020.

Parágrafo único. O prazo para esgotamento do estoque remanescente de produtos fabricados e importados nos termos dessa Resolução, e que estejam dentro do prazo de validade, será de 120 dias após o término de sua vigência.

Art. 12. Fica estabelecido o prazo de 120 dias para esgotamento do estoque remanescente fabricado e importado nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 356, de 23 de março de 2020, contados a partir da vigência desta Resolução, desde que os produtos estejam dentro do prazo de validade.

Art. 13. As empresas fabricantes dos equipamentos de proteção individual previstos no art. 2º dispõem de 30 dias para protocolar o licenciamento sanitário junto ao órgão sanitário competente para a atividade de fabricação de produtos para saúde.

Parágrafo único. Após a entrega do Relatório de Inspeção Sanitária atestando a satisfatoriedade das condições técnicas e operacionais, as empresas dispõem de 30 dias para protocolar o pedido de Autorização de Funcionamento de Empresa junto à Anvisa.

Art. 14. Fica proibida a fabricação, distribuição, comercialização e uso dos produtos sem regularização quando constatado o não cumprimento da legislação sanitária aplicável.

Art. 15. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO I

Termo de Responsabilidade

A empresa..... CNPJ nº....., declara que o(s) produto(s) contemplado(s) no Licenciamento de Importação nº..... e abaixo listado(s) é(são) devidamente regularizado(s) e comercializado(s) em jurisdição membro do International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) e essencial(is) às ações de combate à Covid-19, declara ainda que, neste momento, há indisponibilidade de produtos regularizados na Anvisa para a devida aquisição, comercialização e distribuição no mercado.

Nome comercial do produto	Apresentação comercial do produto	Número da regularização IMDRF ou autorização equivalente	País membro	Fabricante	Lote

Fls 6225
Proc. Nº 025/2023
Ass

Afirma que, para a comprovação da regularização IMDRF, o(s) seguinte(s) documento(s) foi(ram) anexado(s) no Sistema Visão Integrada de Comércio Exterior:

( ) comprovante de registro

( ) certificado de livre comércio

( ) declaração CE de conformidade

( ) outro_____

A empresa, nas pessoas de seus responsáveis legal e técnico, assegura e se responsabiliza pela veracidade e pela fidedignidade das informações aqui prestadas, estando ciente que é a responsável pelo produto(s) importado(s), assegurando que seja(m) adequado(s) aos fins a que se destina(m), cumpre(m) com os requisitos e não coloca(m) os pacientes e os profissionais de saúde em risco por se apresentar(em) dentro dos parâmetros da qualidade, eficácia e segurança. Estamos cientes e assumimos o compromisso de observar rigorosamente as normas e procedimentos estabelecidos pela legislação sanitária e que inconsistências das informações aqui prestadas podem ocasionar no recolhimento de lotes, suspensão de fabricação e/ou comercialização e demais penalidades nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 e suas atualizações, sem prejuízo de outras penalidades previstas em Lei.

Informamos que os produtos acima declarados serão comercializados em território nacional pelas seguintes empresas e responsáveis legais (quando aplicável):

Nome comercial do produto	Apresentação comercial do produto	Empresa	Responsável Legal

Esta declaração tem validade exclusiva para um único licenciamento de importação.

ANEXO II

Termo de Responsabilidade pela Rastreabilidade

A empresa....., CNPJ nº....., declara que, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 448, de 15 de dezembro de 2020, é responsável por ( ) fabricar ( ) importar ( ) distribuir ( ) armazenar ( ) o(s) produto(s) listado(s) abaixo:

Nome comercial	Apresentação comercial	País de procedência	Nº de regularização no país de procedência	Fabricante	Link com instruções de uso, se aplicável

A empresa, nas pessoas de seus responsáveis legal e técnico, assegura e se responsabiliza pela veracidade e pela fidedignidade das informações aqui prestadas, estando ciente que é a responsável pelo produto(s), assegurando que seja(m) adequado(s) aos fins a que se destina(m), cumpre(m) com os requisitos e não coloca(m) os pacientes e os profissionais de saúde em risco por se apresentar(em) dentro do parâmetros da qualidade, eficácia e segurança previstos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 448, de 15 de dezembro de 2020. Estamos cientes e assumimos o compromisso de observar rigorosamente as normas e procedimentos estabelecidos pela legislação sanitária e que inconsistências das informações aqui prestadas podem ocasionar no recolhimento de lotes, suspensão de fabricação e/ou comercialização e demais penalidades nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 e suas atualizações, sem prejuízo de outras penalidades previstas em Lei.

Informamos que os produtos acima declarados serão comercializados em território nacional pelas seguintes empresas e responsáveis legais (quando aplicável):

Nome comercial do produto	Apresentação comercial do produto	Empresa	CNPJ	Responsável Legal

Esta declaração tem validade exclusiva para um único licenciamento de importação.

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

ADVERTÊNCIA
Este texto n&#65533;o substitui o publicado no Diário Oficial da União

Fls 6226
Proc. Nº 023/2023
Ass

Minist&#65533;rio da Sa&#65533;de
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO RDC Nº 199, DE 26 DE OUTUBRO DE 2006

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11
do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 23 de outubro de 2006, e

Considerando o disposto no Art. 41 §2º da Lei 9782 de 1999, alterada pela Medida Provisória 2190-34 de 2001.

Considerando a definição de medicamento presente no Art. 4º inciso II da Lei 5991 de 1973.

Considerando o art. 2 inciso III da Lei n° 9279/96, que regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Para efeito desta Resolução consideram-se as seguintes definições:

MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA -produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade
profilática, curativa ou paliativa na qual existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar conseqüências e ou agravos à
saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade descritas no Anexo I desta Resolução.

NOTIFICAÇÃO - comunicação à autoridade sanitária federal (ANVISA) referente à fabricação, importação e comercialização
dos medicamentos de notificação simplificada relacionados no Anexo I deste regulamento.

AFE - AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO - Ato privativo do órgão ou da entidade competente do Ministério da Saúde, incumbido da vigilância sanitária dos produtos de que trata este Regulamento, contendo permissão para que as empresas exerçam as
atividades sob regime de vigilância sanitária, instituído pela Lei no 6.360, de 1976, mediante comprovação de requisitos técnicos e administrativos específicos.

Art. 2° Fica instituída a notificação simplificada de medicamentos mediante peticionamento eletrônico.

§1º Para efeito deste regulamento são considerados medicamentos de notificação simplificada aqueles constantes no Anexo I Art 3º A notificação não exime as empresas das obrigações do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle e das demais regulamentações sanitárias.

§1º Os produtos mencionados no caput deste artigo devem adotar, integralmente, as informações padronizadas no Anexo I deste regulamento.

§2º Os produtos no Anexo I são de venda isenta de prescrição médica

§3º É vedada a comercialização dos produtos do Anexo I na forma farmacêutica injetável.

§4º Todos os produtos a base de cânfora são passíveis de registro como Medicamentos Específicos.

§ 5° As inclusões, alterações e exclusões do Anexo I serão publicadas periodicamente pela ANVISA, em resolução especifica,
após avaliação, pela Subcomissão do Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira das informações apresentadas pelas empresas
através do REQUERIMENTO presente no anexo III IV deste regulamento.

Art. 4° Apenas as empresas fabricantes, que cumprem as Boas Práticas de Fabricação e Controle, de acordo com a legislação
vigente, e que estão devidamente autorizadas/licenciadas pela Autoridade Sanitária competente, podem notificar e fabricar os produtos
abrangidos por esta resolução,mediante o certificado de Boas Praticas de Fabricação ou protocolo de solicitação do pedido de BPF com status satisfatório no Banco de dados de Inspeção da ANVISA.

Art. 5° Os estudos de estabilidade devem ser realizados conforme GUIA DE ESTABILIDADE. Quando houver inviabilidade técnica para realização dos testes requeridos a empresa deverá apresentar justificativa arrazoando os motivos técnicos.

6227
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Art. 6º A notificação dos produtos listados no Anexo I deve ser precedida pela notificação da produção de lotes piloto de acordo
com o GUIA PARA NOTIFICAÇÃO DE LOTE PILOTO, exceto para produtos que possuem cadastro ou registro vigente junto à Anvisa.

§ 1º Os lotes piloto poderão ser comercializados, a critério do fabricante, após a realização do estudo de estabilidade acelerado e a devida notificação do produto, conforme estabelecido neste regulamento.

Art. 7° A notificação deve seguir os seguintes critérios:

§ 1º A notificação deve ser realizada, exclusivamente, pela empresa com autorização de funcionamento para fabricar e/ou importar medicamentos.

§ 2º A empresa deverá realizar uma notificação individual para cada produto, conforme este regulamento.

§ 3º Caso ocorra modificação em algum dos campos presentes na notificação eletrônica a empresa deverá proceder a nova notificação para o produto e simultâneo cancelamento da anterior.

§ 4º A notificação deve ser peticionada pelo assunto "MEDICAMENTOS DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA - RDC ....",mediante peticionamento eletrônico.

§ 5º Todas as notificações devem ser renovadas a cada 5 (cinco) anos, mediante nova notificação de cada produto, respeitando
os prazos estabelecidos no Art. 12 da Lei nº 6.360/76

§ 6º Quando houver suspensão da fabricação do produto, a empresa deverá notificar a exclusão de comercialização deste produto, mediante peticionamento eletrônico.

§ 7º As notificações de que trata o caput deste artigo estão isentas do pagamento de taxa.

§ 8º Será disponibilizada, para consulta no site da ANVISA, a relação de empresas e produtos notificados, imediatamente após a realização da notificação.

Art. 8° Os produtos especificados no Artigo 1º devem citar, em sua rotulagem, o enquadramento nesta Resolução, adotando a
frase: " MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC ANVISA Nº...../2006. AFE nº:.....".

§ 1º A rotulagem dos produtos objeto deste regulamento deve seguir o estabelecido no Anexo I e no Anexo II III, ficando dispensados de apresentação de bula

§ 2º Fica facultada a utilização de embalagem secundária, caso constem na embalagem primária todas as informações exigidas
no Anexo I e Anexo II deste regulamento. As informações sobre especificações analíticas mínimas e referência não devem constar na
rotulagem do produto.

§ 3º Fica dispensada a utilização de tinta reativa na rotulagem de produtos desta categoria, porém as embalagens devem apresentar lacre ou selo de segurança, para garantia da inviolabilidade do produto.

§ 4º Estes produtos devem adotar para sua identificação, o nome do produto ou sinônimo presentes no Anexo I deste regulamento, sendo facultada a adoção de marca ou nome comercial.

Art. 9º A adequação a este regulamento de medicamentos cadastrados ou registrados na ANVISA deve ser realizada respeitando as seguintes disposições:

I -Todos os produtos cadastrados na ANVISA como isentos de registro devem se adequar a este regulamento no momento de sua renovação. A critério da empresa, a adequação a esta Resolução poderá ser realizada antes do período de renovação.

II - Os produtos listados no Anexo I, porém atualmente registrados em outras categorias de medicamentos, devem se adequar a este regulamento no momento de sua renovação. A critério da empresa, a adequação a esta Resolução poderá ser realizada antes do período de renovação

§1º As petições referentes a cadastro de medicamentos isentos de registro em análise ou em arquivamento temporário serão encerradas a partir da vigência deste regulamento. No caso de petições de renovação de cadastro de medicamentos, protocoladas antes da publicação deste regulamento, a adequação deve ocorrer em até 180 dias.

§2º Caso haja produtos registrados ou cadastrados com indicações diferentes, a empresa deverá adequar-se as informações existentes no Anexo I e posteriormente, providenciar protocolo do requerimento de inclusão, alteração ou exclusão presente no Anexo III deste regulamento e aguardar a publicação conforme o § 4º do art. 3

§3º O cadastro de medicamentos, cujo princípio ativo, concentração e/ou forma farmacêutica não estão relacionados no Anexo I
deste regulamento, são válidos até o término de sua vigência, devendo posteriormente enquadrar-se a essa Resolução ou nos regulamentos para registro de medicamentos junto a Anvisa.

Art.10. As informações apresentadas na Notificação são de responsabilidade da empresa e serão objeto de controle sanitário pela ANVISA.

Art. 11. Ficam revogados art. 3° e art. 8° da Resolução RDC n° 132, de 29 de maio de 2003, e os itens 2.1.1.12, 3.7 e 7.1 do anexo da Resolução RDC n° 333, de 19 de novembro de 2003.

Art 12. Esta Resolução entrará em vigor 15 dias da publicação.

DIECEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

Fls 6228
Proc. Nº 023/2023
Ass

Sa&#65533;de Legis - Sistema de Legisla&#65533;&#65533;o da Sa&#65533;de

ADVERTÊNCIA
Este texto n◆o substitui o publicado no Diário Oficial da União

6229
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Minist◆rio da Sa◆de
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO RDC Nº 199, DE 26 DE OUTUBRO DE 2006

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11
do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 23 de outubro de 2006, e

Considerando o disposto no Art. 41 §2º da Lei 9782 de 1999, alterada pela Medida Provisória 2190-34 de 2001.

Considerando a definição de medicamento presente no Art. 4º inciso II da Lei 5991 de 1973.

Considerando o art. 2 inciso III da Lei nº 9279/96, que regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Para efeito desta Resolução consideram-se as seguintes definições:

MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA -produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade
profilática, curativa ou paliativa na qual existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar conseqüências e ou agravos à
saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade descritas no Anexo I desta Resolução.

NOTIFICAÇÃO - comunicação à autoridade sanitária federal (ANVISA) referente à fabricação, importação e comercialização
dos medicamentos de notificação simplificada relacionados no Anexo I deste regulamento.

AFE - AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO - Ato privativo do órgão ou da entidade competente do Ministério da Saúde, incumbido da vigilância sanitária dos produtos de que trata este Regulamento, contendo permissão para que as empresas exerçam as
atividades sob regime de vigilância sanitária, instituído pela Lei no 6.360, de 1976, mediante comprovação de requisitos técnicos e administrativos específicos.

Art. 2° Fica instituída a notificação simplificada de medicamentos mediante peticionamento eletrônico.

§1º Para efeito deste regulamento são considerados medicamentos de notificação simplificada aqueles constantes no Anexo I Art 3º A notificação não exime as empresas das obrigações do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle e das demais regulamentações sanitárias.

§1º Os produtos mencionados no caput deste artigo devem adotar, integralmente, as informações padronizadas no Anexo I deste regulamento.

§2º Os produtos no Anexo I são de venda isenta de prescrição médica

§3º É vedada a comercialização dos produtos do Anexo I na forma farmacêutica injetável.

§4º Todos os produtos a base de cânfora são passíveis de registro como Medicamentos Específicos.

§ 5° As inclusões, alterações e exclusões do Anexo I serão publicadas periodicamente pela ANVISA, em resolução específica,
após avaliação, pela Subcomissão do Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira das informações apresentadas pelas empresas
através do REQUERIMENTO presente no anexo III IV deste regulamento.

Art. 4° Apenas as empresas fabricantes, que cumprem as Boas Práticas de Fabricação e Controle, de acordo com a legislação
vigente, e que estão devidamente autorizadas/licenciadas pela Autoridade Sanitária competente, podem notificar e fabricar os produtos
abrangidos por esta resolução,mediante o certificado de Boas Praticas de Fabricação ou protocolo de solicitação do pedido de BPF com status satisfatório no Banco de dados de Inspeção da ANVISA.

Art. 5° Os estudos de estabilidade devem ser realizados conforme GUIA DE ESTABILIDADE. Quando houver inviabilidade técnica para realização dos testes requeridos a empresa deverá apresentar justificativa arrazoando os motivos técnicos.

Fls 6230
Proc. Nº 025/2023
Ass

Art. 6º A notificação dos produtos listados no Anexo I deve ser precedida pela notificação da produção de lotes piloto de acordo
com o GUIA PARA NOTIFICAÇÃO DE LOTE PILOTO, exceto para produtos que possuem cadastro ou registro vigente junto à Anvisa.

§ 1º Os lotes piloto poderão ser comercializados, a critério do fabricante, após a realização do estudo de estabilidade acelerado e a devida notificação do produto, conforme estabelecido neste regulamento.

Art. 7° A notificação deve seguir os seguintes critérios:

§ 1º A notificação deve ser realizada, exclusivamente, pela empresa com autorização de funcionamento para fabricar e/ou importar medicamentos.

§ 2º A empresa deverá realizar uma notificação individual para cada produto, conforme este regulamento.

§ 3º Caso ocorra modificação em algum dos campos presentes na notificação eletrônica a empresa deverá proceder a nova notificação para o produto e simultâneo cancelamento da anterior.

§ 4º A notificação deve ser peticionada pelo assunto "MEDICAMENTOS DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA - RDC ....",mediante peticionamento eletrônico.

§ 5º Todas as notificações devem ser renovadas a cada 5 (cinco) anos, mediante nova notificação de cada produto, respeitando
os prazos estabelecidos no Art. 12 da Lei nº 6.360/76

§ 6º Quando houver suspensão da fabricação do produto, a empresa deverá notificar a exclusão de comercialização deste produto, mediante peticionamento eletrônico.

§ 7º As notificações de que trata o caput deste artigo estão isentas do pagamento de taxa.

§ 8º Será disponibilizada, para consulta no site da ANVISA, a relação de empresas e produtos notificados, imediatamente após a realização da notificação.

Art. 8° Os produtos especificados no Artigo 1º devem citar, em sua rotulagem, o enquadramento nesta Resolução, adotando a
frase: " MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC ANVISA Nº...../2006. AFE nº:.....".

§ 1º A rotulagem dos produtos objeto deste regulamento deve seguir o estabelecido no Anexo I e no Anexo II III, ficando dispensados de apresentação de bula

§ 2º Fica facultada a utilização de embalagem secundária, caso constem na embalagem primária todas as informações exigidas
no Anexo I e Anexo II deste regulamento. As informações sobre especificações analíticas mínimas e referência não devem constar na
rotulagem do produto.

§ 3º Fica dispensada a utilização de tinta reativa na rotulagem de produtos desta categoria, porém as embalagens devem apresentar lacre ou selo de segurança, para garantia da inviolabilidade do produto.

§ 4º Estes produtos devem adotar para sua identificação, o nome do produto ou sinônimo presentes no Anexo I deste regulamento, sendo facultada a adoção de marca ou nome comercial.

Art. 9º A adequação a este regulamento de medicamentos cadastrados ou registrados na ANVISA deve ser realizada respeitando as seguintes disposições:

I -Todos os produtos cadastrados na ANVISA como isentos de registro devem se adequar a este regulamento no momento de sua renovação. A critério da empresa, a adequação a esta Resolução poderá ser realizada antes do período de renovação.

II - Os produtos listados no Anexo I, porém atualmente registrados em outras categorias de medicamentos, devem se adequar a este regulamento no momento de sua renovação. A critério da empresa, a adequação a esta Resolução poderá ser realizada antes do período de renovação

§1º As petições referentes a cadastro de medicamentos isentos de registro em análise ou em arquivamento temporário serão encerradas a partir da vigência deste regulamento. No caso de petições de renovação de cadastro de medicamentos, protocoladas antes da publicação deste regulamento, a adequação deve ocorrer em até 180 dias.

§2º Caso haja produtos registrados ou cadastrados com indicações diferentes, a empresa deverá adequar-se as informações existentes no Anexo I e posteriormente, providenciar protocolo do requerimento de inclusão, alteração ou exclusão presente no Anexo III deste regulamento e aguardar a publicação conforme o § 4º do art. 3

§3º O cadastro de medicamentos, cujo princípio ativo, concentração e/ou forma farmacêutica não estão relacionados no Anexo I
deste regulamento, são válidos até o término de sua vigência, devendo posteriormente enquadrar-se a essa Resolução ou nos regulamentos para registro de medicamentos junto a Anvisa.

Art.10. As informações apresentadas na Notificação são de responsabilidade da empresa e serão objeto de controle sanitário pela ANVISA.

Fls 6231
Proc. Nº 023/2023
Ass

Art. 11. Ficam revogados art. 3° e art. 8º da Resolução RDC n° 132, de 29 de maio de 2003, e os itens 2.1.1.12.1 3.7 e 7.1 do
anexo da Resolução RDC n° 333, de 19 de novembro de 2003.

Art 12. Esta Resolução entrará em vigor 15 dias da publicação.

DIECEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

Sa&#65533;de Legis - Sistema de Legisla&#65533;&#65533;o da Sa&#65533;de

Fls 6232
Proc. Nº 023/2023
Ass

vlex
Informação jurídica inteligente
(/) Brasil | +55 (11) 31 81 77 29

4 de Enero de 2021 (https://vlex.com.br/source/11763/issue/2021/01/04)

RESOLUÇÃO-RE Nº 5.456, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2020

Versão original Citações 2 Citado por Related Vincent

Órgão	Ministério da Saúde,Agência Nacional de Vigilância Sanitária,3ª Diretoria,Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde
Páginas	73-78
Data de publicação	04 Janeiro 2021
Date	30 Dezembro 2020
Section	DO1

RESOLUÇÃO-RE Nº 5.456, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, no uso das atribuições que lhe confere o art. 156, aliado ao art. 54, I, § 1º (https://codigos.vlex.com.br/vid/diferenciado-rdc-anac-comiss-controlador-364341553) do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC (https://codigos.vlex.com.br/vid/diferenciado-rdc-anac-comiss-controlador-364341553) nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1° Declarar o cancelamento dos produtos para a saúde sob os números de registro constantes do anexo desta Resolução, visto que tratam-se de produtos que deixaram de ser regularizados pela Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde/Anvisa em decorrência do não enquadramento na definição de produto médico estabelecido pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 185/2001, e consequente revisão e atualização da lista de produtos não regulados.

Parágrafo único. A lista atualizada de produtos para a saúde não regulados pela Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde/Anvisa pode ser consultada em: http://antigo.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/produtos-para-a-saude/produtos-nao-regulados.

Art. 2° Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO RODRIGUES PEREIRA

ANEXO

CNPJ	Razão Social	Nome Comercial	Nº do Processo	Nº do Registro

VLEX uses login cookies to provide you with a better browsing experience. If you click on 'Accept' or continue browsing this site we consider that you accept our cookie policy (/terms-of-service/). ACCEPT

Fls 6233
Proc. Nº 023/2023
Ass

03543099000166	AFONSO, VAZQUEZ & CORDON IMPORTACAO E COMERCIO LTDA	Containers Medesy	25351449779201261	80080580013
02297504000140	ALBATROZ INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALAR IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA - EPP	ESTOJOS PARA ACONDICIONAMENTO DE IMPLANTES E INSTRUMENTAIS CIRUGICOS EM ALUMINIO	25351006050200645	80230849002
02297504000140	ALBATROZ INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALAR IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA - EPP	ESTOJOS PARA ACONDICIONAMENTO DE IMPLANTES E INSTRUMENTAIS CIRÚRGICOS EM AÇO INOX	25351257953200510	80230849001
06965257000164	ALEXANDRE AUGUSTO GRAEFF EIRELI	CAMPO EMBALAGEM PARA ESTERILIZAÇÃO SULGRAFF	25351659772200919	80398019001
02062507000103	ALLIED TITANIUM EIRELI - EPP	Box em Polímeros Medicalfix	25351899108201695	80254350017
12456120000187	ALPHALIFE MATERIAIS MÉDICO HOSPITALARES LTDA.	BANDEJAS PARA ESTERILIZAÇÃO MEDTRONIC	25351273378201431	80926150014
11367066000130	ALPHARAD INDUSTRIA, COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE PRODUTOS HOSPITALARES EIRELI - EPP	EMBALAGEM PARA ESTERILIZAÇÃO	25351174160201113	80634880012
04645760000107	ALRAN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE MATERIAL MÉDICO HOSPITALAR LTDA-ME	Containers RZ	25351786854201439	80223210008
25037775000162	AMARAL & CIA IMPORTADORA E EXPORTADORA LTDA	FAMÍLIA DE EMBALAGENS PARA ESTERILIZAÇÃO - CARATE MEDICAL	25351315080201883	81492110004
05818423000137	AMCOR FLEXIBLES BRASIL LTDA	AMCOR SMS	25351001894200861	80209610007
05818423000137	AMCOR FLEXIBLES BRASIL LTDA	AMCOR PAPEL GRAU CIRÚRGICO	25351059057201114	80209610011

VLEX uses login cookies to provide you with a better browsing experience. If you click on 'Accept' or continue browsing this site we consider that you accept our cookie policy (/terms-of-service/). ACCEPT

Fls 6234
Proc. Nº 023/2023
Ass.

11204960000190	ASTROMED INDUSTRIA E COMERCIO DE EMBALAGENS FLEXIVEIS LTDA EPP	PAPEL GRAU CIRURGICO	25351877186201603	80855729003
11204960000190	ASTROMED INDUSTRIA E COMERCIO DE EMBALAGENS FLEXIVEIS LTDA EPP	invólucro para esterilização	25351877188201655	80855729004
11204960000190	ASTROMED INDUSTRIA E COMERCIO DE EMBALAGENS FLEXIVEIS LTDA EPP	Fita de papel grau cirúrgico	25351943842201699	80855720004
07865699000100	astustec medical tecnology comércio e assistência técnica em aparelhos médicos - ltda - epp	CAIXAS PARA ESTERILIZAÇÃO	25351169186201111	80370480012
18192496000108	Autentica Medical Importação Comercio e Serviços LTDA-ME	containers para endoscopia shenda	25351839594202044	81000030108
01645409000128	AUTO SUTURE DO BRASIL LTDA.	Caixas para instrumentais Medtronic	25351246908201903	10349000606
01645409000128	AUTO SUTURE DO BRASIL LTDA.	BANDEJAS PARA ESTERILIZAÇÃO DE ALUMÍNIO	25351247532201905	10349000645
01645409000128	AUTO SUTURE DO BRASIL LTDA.	BANDEJAS PARA ESTERILIZAÇÃO DE AÇO INOXIDÁVEL	25351247660201908	10349000683
06253220000103	Avantimedical Comercial Ltda - ME.	BANDEJAS/ESTOJOS PARA INSTRUMENTAIS ORTOPRO	25351655524201406	80739110020
83062174000106	Azeplast Indústria e Comércio Ltda.	SACO PARA LIXO INFECTANTE HOSPITALAR	25351197302201097	80602960001
83062174000106	Azeplast Indústria e Comércio Ltda.	SACOS PARA LIXO INFECTANTE/HOSPITALAR PAPALIX	25351436190201371	80602960002
83062174000106	Azeplast Indústria e Comércio Ltda.	Sacos para lixo Infectante/Hospitalar Zibag	25351436226201318	80602960003
07716570000121	B4 MEDICAL PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA	EMBALAGEM DE PAPEL GRAU CIRÚRGICO PARA ESTERILIZAÇÃO - BOLSAPLAST	25351705493201127	80361780003

VLEX uses login cookies to provide you with a better browsing experience. If you click on 'Accept' or continue browsing this site we consider that you accept our cookie policy (/terms-of-service/). ACCEPT

Fls 6235
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Para continuar a ler

PEÇA SUA AVALIAÇÃO

+55 (11) 31 81 77 29

Termos de uso (https://latam.vlex.com/terms-of-service/) ©2023 vLex.com Todos os direitos reservados

VLEX uses login cookies to provide you with a better browsing experience. If you click on 'Accept' or continue browsing this site we consider that you accept our cookie policy (/terms-of-service/). ACCEPT

Fls 6236
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

LUVA PARA PROCEDIMENTO NÃO CIRÚRGICO

Indicação de uso

A Luva é um artigo descartável destinado para exames e procedimentos gerais, para a proteção de pacientes e profissionais de saúde, também é destinada para o auxílio da garantia de qualidade e proteção contra contaminação durante procedimentos estéticos, gastronômicos e industriais, como procedimentos não cirúrgicos, tanto médicos como odontológicos, procedimentos estéticos, e preparo de alimentos ou produtos em que haja o risco de contaminação durante a manipulação.

Orientações de Uso

1. Verificar o tamanho adequado, conforme indicação na embalagem;
2. Verificar a integridade da embalagem e retirar a luva da embalagem o mais próximo possível do momento de seu uso;
3. Calçar a luva cuidadosamente, sem anéis, pulseiras ou outros que possam perfurar a luva;
4. Executar o procedimento;
5. Após o uso, retirar a luva, descartando-a imediatamente em local para materiais contaminados;
6. Não reutilizar ou esterilizar a luva após o seu uso. PROIBIDO REPROCESSAR.

Obs.: A luva para procedimento não cirúrgico não pode ser esterilizada

Precauções, Restrições, Advertências e Cuidados Especiais

"PRODUTO DE USO ÚNICO"; "DESTRUIR APÓS O USO"; "PROTEJA ESTE PRODUTO DO CALOR, UMIDADE E DA LUZ"; "PROIBIDO REPROCESSAR";
Ler atentamente as Instruções de Uso;
Não proceder da utilização sem antes verificar a inviolabilidade da embalagem;
Descartar e não usar quando as embalagens chegarem previamente abertas ou danificadas.
Manter o produto em local limpo e seco e ao abrigo da ação da luz solar;
Não colocar sob peso ou volumes, pois os mesmos poderão trazer danos as suas características técnicas e comprometer sua integridade.

Armazenamento e Transporte

Conforme determinação da RDC 665/2022 (Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde), as condições de armazenamento e distribuição dos materiais são preestabelecidas pelos fabricantes. Os produtos deverão ser armazenados em condições físicas e ambientais que previnam danos, deterioração ou outros efeitos adversos durante o período de armazenamento e/ou transporte. O ambiente adequado para armazenamento dos produtos precisa ser seco e arejado, sem exposição direta ao sol, a temperatura não deve ser superior a 40ºC e umidade deve estar entre 40% a 70%. O armazenamento deve permitir a livre circulação de pessoas e equipamentos, e deve obedecer ao empilhamento máximo de 10 caixas de transporte. Os mesmos cuidados são válidos para o transporte, onde deve-se evitar a exposição direta dos produtos aos efeitos do calor excessivo e chuva, bem como atentar-se a quantidade máxima de empilhamento. A validade do produto é garantida enquanto as embalagens permanecerem íntegras, dentro do prazo estabelecido na rotulagem do produto.

Normas técnicas

ISO 13485:2016
RDC Nº 185 de 22.10.2001
RDC 40/2015
RDC Nº 665 de 02 de maio de 2022

Importado e distribuído por:

Medix Brasil Produtos Hospitalares e Odontológicos LTDA.
CNPJ: 10.268.780/0001-09 - I.E. 90451144-70

Matriz
+55 45 3039 4242
Rua Paraná, 1791 | Centro | Cascavel/PR

Filial
+55 47 3439 2114
BR 280, KM 27 - 5065 | Galpão 18, 19 e 20 | Araquari/SC

medixbrasil.com.br medixbrasil

Fls 6237
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

Rua Paraná, 1791 – Centro – 85.812-010 – Cascavel/Paraná – Brasil
Fone: +55 (45) 3039-4242

Responsabilidade Técnica

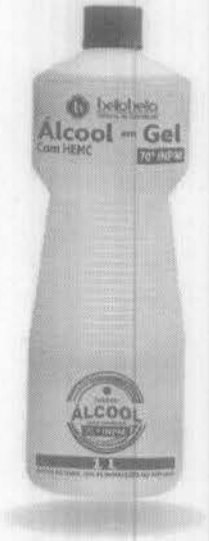
Eduarda Zampieri Bordini CRF-PR Nº 25368
Louise Marine Wittlich Succo CRF-PR N° 34371

Serviço de Atendimento ao Consumidor

sac@medixbrasil.com.br
0800 006 3036

Revisão 00 de 13/07/2022

Fls 6238
Proc. Nº 023/2023
Ass



ALCOOL 70% 1000 ML - BELLOBELLA

Descrição do produto:

O Alcool é destinado à desinfecção de superfícies fixas em ambientes hospitalares, clínicos e farmacêuticos.

Detalhes do produto:

- E desinfecção de artigos não críticos, como vidros, termômetros, estetoscópios, otoscópios, artigos metálicos (material odontológico), etc.
- Desinfecção para superfícies fixas de ambientes hospitalares e estabelecimentos relacionados com o atendimento à saúde como pisos,paredes, mobiliários e bancadas. - Não é indicado o uso em acrílicos, pode enrijecer borrachas, tubos plásticos e pode danificar o cimento das lentes dos equipamentos.

Fls 6239
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Cloreto de sódio 0,9%

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável
0,9g / 100 mL

FRESENIUS KABI

Fls 6240
Proc. Nº 0231/2023
Ass

SOLUÇÃO FISIOLÓGICA
Cloreto de sódio 0,9%

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Apresentações: frascos de plástico transparente com 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL e 1000 mL

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

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

Conteúdo eletrolítico:
Sódio (Na^+) .....154 mEq/L
Cloreto (Cl^-) .....154 mEq/L

OSMOLARIDADE: .....308 mOsm/L
pH .....4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O sódio é o principal cátion e o cloreto o principal ânion do fluido extracelular.

Os níveis de sódio normalmente determinam o volume do fluido extracelular e ele é um importante regulador da osmolaridade, do equilíbrio ácido-base e auxilia na estabilização do potencial de membrana das células.

Os íons de sódio circulam através da membrana celular por meio de vários mecanismos de transporte, dentre eles a bomba de sódio (Na – K – ATPase). O sódio também desempenha importante papel na neurotransmissão, na eletrofisiologia cardíaca e no metabolismo renal.

O excesso de sódio é excretado principalmente pelo rim, pequenas porções pelas fezes e através da sudorese. O cloreto de sódio 0,9% é fundamental para manter o equilíbrio sódio potássio e contribuir para a recuperação da manutenção da volemia.

3. CONTRAINDICAÇÕES
A solução de cloreto de sódio 0,9% é contraindicada em casos de hipernatremia, retenção hídrica e hipercloremia.

FRESENIUS KABI
Fls 6241
Proc. Nº 025/2023
Ass

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A solução injetável de cloreto de sódio 0,9% deve ser usada com cautela em pacientes hipertensos, com insuficiência cardíaca congestiva e pré-eclâmpsia, insuficiência renal grave, edema pulmonar e obstrução do trato urinário.

Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada, ou sempre que a condição do paciente demonstrar necessidade de tais avaliações.

Devem ser tomados cuidados na administração de solução injetável de cloreto de sódio em pacientes recebendo corticosteroides, corticotropina ou medicamentos que possam causar retenção de sódio.

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

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

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Isento de PVC e látex.

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

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.

A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das determinações em laboratório.

FRESENIUS KABI
Fls 6242
Proc. Nº 025/2023
Ass

Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

A solução é acondicionada em frascos em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.

Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

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

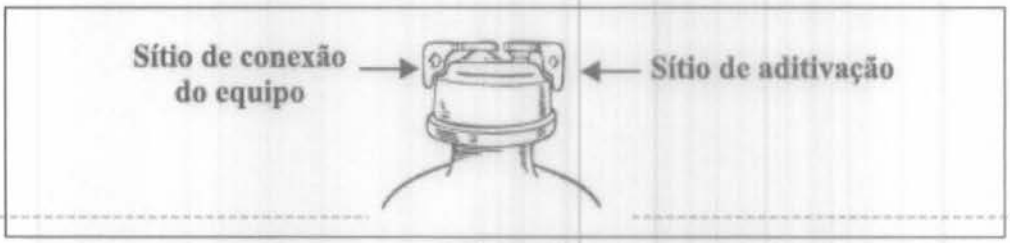
Para abrir:

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

Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução Cloreto de Sódio 0,9% para administração.

No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:
- desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e
- desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

1. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
2. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. Nos frascos, este sítio está protegido pelo lacre de maior diâmetro. (figura 1);
3. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
4. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



(Figura 1)

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

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

FRESENIUS KABI
Fls 6243
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:

1. Preparar o sítio de injeção fazendo sua assepsia;
2. Identificar o lacre do sítio de aditivação: ele está protegido pelo lacre de menor diâmetro (figura 1);
3. Quebrar o lacre do sítio de aditivação;
4. Utilizar uma seringa com agulha estéril para perfurar o sítio próprio para administração de medicamentos e injetar o medicamento na solução parenteral;
5. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
6. Pós liofilizados devem ser reconstituídos / suspendidos no diluente estéril e apirogênico adequado antes de serem adicionados à solução parenteral.

Para administração de medicamentos durante a administração da solução parenteral:

1. Fechar a pinça do equipo de infusão;
2. Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;
3. Utilizar seringa com agulha estéril para perfurar o sítio e adicionar o medicamento na solução parenteral;
4. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
5. Prosseguir a administração.

Posologia

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

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

8. REAÇÕES ADVERSAS

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

As reações adversas gerais incluem náuseas, vômito, diarreia, cólicas abdominais, redução da lacrimação, taquicardia, hipertensão, falência renal e edema pulmonar.

Em pacientes com ingestão inadequada de água a hipernatremia pode causar sintomas respiratórios como edema pulmonar, embolia ou pneumonia.

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

9. SUPERDOSE

A infusão de grandes volumes pode ocasionar sobrecarga hídrica (hiper-hidratação) e alteração no balanço eletrolítico (hipernatremia, hipercloremia, hiperosmolaridade e efeitos acidificantes).

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

Em pacientes com aumento moderado nos níveis de sódio, ofertar água via oral e restringir a ingestão de sódio.

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

FRESENIUS KABI

Fls 6244
Proc. Nº 025/2023
Ass

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0098

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira

SAC 0800 7073855

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.

FRESENIUS KABI

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
12/03/2014	0177562/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas
27/05/2014	0415039/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	Todas
01/03/2019	0196308/19-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER	VP	9 MG/ML SOL INJ IV CX FR PLAS TRANS SIST FECH X 50 ML, 100 ML, 250 ML, 500 ML, 1000 ML 9 MG/ML SOL INJ IV CX 80 FR PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML 9 MG/ML SOL INJ IV CX 48 FR PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML 9 MG/ML SOL INJ IV CX 30 FR PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML 9 MG/ML SOL INJ IV CX 16 FR PLAS TRANS SIST FECH X 1000 ML

Fls 6245
Proc. Nº 0423/2023

							DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		
							IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 7.POSOLOGIA E MODO DE USAR 8. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

6246
Fls
Proc. Nº 02/2023
Ass

23/04/2021	----	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	8. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas

Fls 6247
Proc. Nº 0235/2023
Ass

FRESENIUS KABI

6248
Proc. Nº 023/2023
Ass

Solução Glicofisiológica
cloreto de sódio + glicose

9 mg/mL + 50 mg/mL

Forma farmacêutica e apresentações:
Solução injetável

Caixa contendo frasco plástico transparente com 250, 500 e 1000 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 100 mL de solução contém:
cloreto de sódio.....0,9 g (0,9%)
glicose.....5,0 g (5,0%)
água para injetáveis q.s.p.....100 mL
Excipientes: água para injetáveis

Conteúdo eletrolítico:

Na^+	154 mEq/L
Cl^-	154 mEq/L
Osmolaridade teórica	586 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A solução Glicofisiológica é indicada na reidratação, como fonte de energia e como veículo para preparo de outros medicamentos injetáveis compatíveis.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Na infusão intravenosa de uma solução Glicofisiológica, o cloreto de sódio fornece os íons essenciais (sódio e cloro) para manter a tensão osmótica do fluido e dos tecidos extracelulares. Já a glicose é um monossacarídeo que fornece uma fonte de energia.

Propriedades farmacocinéticas:
Na infusão intravenosa de uma solução Glicofisiológica, a glicose é metabolizada por meio do ácido pirúvico ou láctico, em dióxido de carbono e água, com a liberação de energia. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, o que a torna a principal fonte de energia no metabolismo celular.

3. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para pacientes com a função renal, cardíaca ou hepática comprometidas.

Fls 6249
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A solução glicosada deve ser usada com grande precaução em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave, e em estados clínicos nos quais exista edema com retenção de sódio. A solução injetável de glicose com baixa concentração de eletrólitos não deve ser administrada simultaneamente com sangue através do mesmo equipo de administração devido à possibilidade de pseudoaglutinação ou hemólise.
A administração intravenosa de solução Glicofisiológica pode causar sobrecarga de fluidos e/ou solutos, resultando em diluição das concentrações séricas, super hidratação, estados congestivos ou edema pulmonar. O risco de ocorrência de diluição é inversamente proporcional ao risco de concentração eletrolítica. O risco da sobrecarga de soluto causar estados congestivos com edema pulmonar e periférico é diretamente proporcional à concentração de eletrólitos das injeções.

A administração excessiva da solução Glicofisiológica injetável pode resultar em significante hipopotassemia. Em pacientes com função renal diminuída, a administração da solução glicofisiológica pode causar retenção de sódio.

A solução Glicofisiológica deve ser usada com cuidado em pacientes com *diabetes mellitus* subclínica ou evidente.

Devem ser tomados cuidados na administração em pacientes recebendo corticosteróides, corticotropina ou medicamentos que possam causar retenção de sódio.

A solução Glicofisiológica, especialmente em crianças e idosos, não deve ser infundida rapidamente, nem por períodos prolongados. Em pacientes com deficiência de potássio, a infusão da solução Glicofisiológica aumentará a perda de tal íon, desta forma, suplementos de potássio também devem ser administrados a estes pacientes.

A infusão da solução Glicofisiológica deve ser restrita em alguns grupos de risco, como pacientes com a função renal comprometida, insuficiência cardíaca, hipertensão, edema periférico e pulmonar, toxemia da gravidez.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Adultos e crianças:
O volume e a velocidade de infusão dependerão da necessidade individual de cada paciente e do parecer médico, considerando-se idade, peso, condições clínicas e parâmetros laboratoriais. O uso excessivo ou a administração rápida de solução injetável de glicose em crianças de baixo peso pode causar aumento da osmolaridade e hemorragia.

Idosos:
Uma redução no volume e na velocidade de infusão poderá ser necessária, a fim de evitar uma sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e renal. Além disso, deve-se ter cautela extra, uma vez que pacientes idosos podem apresentar diversas co-morbidades, ou utilizar diversos medicamentos simultaneamente.

Gravidez e lactação:

CATEGORIA DE RISCO NA GRAVIDEZ: 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.

FRESENIUS KABI

6250
Proc. Nº 025/2023
Ass.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cuidado ao administrar a solução Glicofisiológica a pacientes que estejam sendo tratados com corticoesteroides ou corticotropinas.
Estudos envolvendo interações droga/droga e droga/alimento não foram realizados com solução Glicofisiológica.

Testes laboratoriais:
Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada, ou sempre que a condição do paciente demonstrar necessidade de tais avaliações.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a temperatura ambiente (15 – 30°C). Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

A Solução Glicofisiológica é uma solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.
Isento de PVC e látex.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

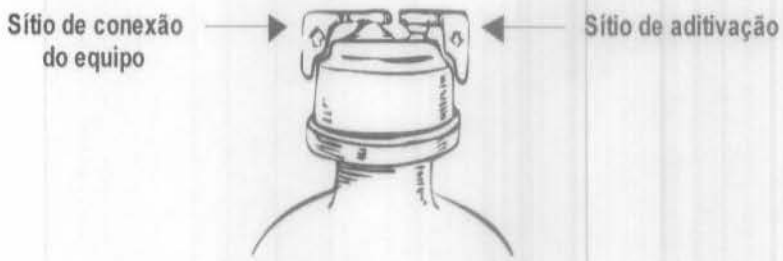
A Solução Glicofisiológica deve ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Antes da preparação:
Verificar se a solução está límpida, incolor e isenta de partículas visíveis, se o frasco está danificado ou com vazamento da solução, e, ainda, se não ultrapassou o prazo de validade.

A SOLUÇÃO GLICOFISIOLÓGICA NÃO POSSUI CONSERVANTES. APÓS A ABERTURA DO RECIPIENTE A SOLUÇÃO DEVE SER ADMINISTRADA IMEDIATAMENTE. O CONTEÚDO NÃO UTILIZADO DEVE SER DESCARTADO.

Preparação:

FRESENIUS KABI
FIS 6251
Proc. Nº 025/2023
Ass



(Figura 1)

Técnica de infusão:
1 – Identifique o ponto de infusão através do tamanho e da seta indicativa no lacre;
2 – Quebre o lacre do ponto de infusão;
3 – Feche a pinça reguladora de fluxo do equipo de infusão;
4 – Segure o frasco e introduza totalmente a ponta perfurante do equipo, utilizando técnica asséptica;
5 – Instale o frasco em um suporte de soro e proceda conforme a rotina adotada pelo serviço;

Técnica de Aditivação de Medicamentos:
1 – Utilizando técnica asséptica, prepare a seringa contendo o medicamento a ser aditivado;
2 – Identifique o ponto de aditivação, através do tamanho e da seta indicativa do lacre;
3 – Quebre o lacre do ponto de ativação;
4 – Segure o frasco, introduza a agulha totalmente;
5 – Aditive o medicamento;
6 – Agite o frasco para misturar o medicamento.

Posologia:
A solução Glicofisiológica deve ser administrada por infusão intravenosa, devendo-se adaptar a dose para suprir a necessidade basal do organismo. A dose depende da idade, peso e quadro clínico e das necessidades de glicose e fluido do paciente, devendo ser determinada pelo médico.

8. REAÇÕES ADVERSAS

A infusão intravenosa da solução Glicofisiológica pode ocasionar trombose. Caso a infusão ultrapasse um período de 12- 24 horas, uma outra veia deverá ser escolhida para infusão.
As reações adversas gerais incluem náuseas, vômito, diarreia, cólicas abdominais, redução da lacrimação, taquicardia, hipertensão, falência renal e edema pulmonar. Em pacientes com ingestão inadequada de água, a hipernatremia pode causar sintomas respiratórios como edema pulmonar, embolia ou pneumonia. A infusão intravenosa pode conduzir ao desenvolvimento de distúrbios líquidos e eletrolíticos incluindo a hipocalemia, hipomagnesemia e a hipofosfatemia.
As reações adversas que podem ocorrer devido à solução ou à técnica incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipervolemia.
Caso ocorra uma reação adversa, interrompa a infusão, avalie o paciente e institua medidas terapêuticas apropriadas.

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

9. SUPERDOSE

A superdosagem pode levar à sobrecarga de fluido, desequilíbrio de eletrólitos e possível hiperglicemia. A hiperglicemia pode ser tratada com insulina e a sobrecarga de fluido com diurético. Os distúrbios de eletrólitos podem ser tratados com fluidos com ou sem sódio.

FRESENIUS KABI

Fls 6252
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0011

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira
SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

FRESENIUS KABI

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**
23/04/2021	---	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	10. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas apresentações ativas.
01/03/2019	0196003192	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Todas as apresentações ativas
							CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		

Fls 6253
Proc. Nº 0213/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 6254
Proc. Nº 025/2023
Ass

SOLUÇÃO DE GLICOSE 5% E 10%

Fresenius Kabi
Solução injetável
50 mg/mL e 100 mg/mL

FRESENIUS KABI

6255
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass _____

Solução de Glicose 5% e 10%
glicose 5 mg/mL e 10 mg/mL

Forma farmacêutica e apresentações:
Solução injetável

SISTEMA FECHADO

Glicose 5% (glicose 50 mg/mL): frascos de plástico transparente contendo 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL e 1000 mL; Glicose 10% (glicose 100 mg/mL): frascos de plástico transparente contendo 250 mL, 500 mL e 1000 mL;

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Glicose 5%: cada 100 mL contêm:
Glicose anidra.....5 g
(equivalente a 5,5 g de glicose monoidratada)
Água para injetáveis q.s.p.....100 mL
Excipientes: água para injetáveis.
Conteúdo calórico.....170 Kcal/L
OSMOLARIDADE.....252mOsm/L
pH .....3,5 – 6,5

Glicose 10%: cada 100 mL contêm:
Glicose anidra.....10 g
(equivalente a 11 g de glicose monoidratada)
Água para injetáveis q.s.p.....100 mL
Excipientes: água para injetáveis.
Conteúdo calórico.....340 Kcal/L
OSMOLARIDADE.....505 mOsm/L
pH .....3,5 – 6,5

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

As soluções injetáveis de glicose nas concentrações de 5% e 10% são indicadas como fonte de água, calorias e diurese osmótica. As soluções de glicose de 5 e 10% são indicadas em casos de desidratação, reposição calórica, nas hipoglicemias e como veículo para diluição de medicamentos compatíveis.
A solução de glicose 5% é frequentemente a concentração empregada na depleção de fluido, sendo usualmente administrada através de uma veia periférica. Já as soluções de glicose de concentrações mais elevadas, como a glicose 10%, por serem hiperosmóticas, são usadas geralmente como uma fonte de carboidratos. Desta maneira, a glicose é a fonte preferida de carboidratos em regimes parenterais de nutrição, sendo frequentemente usada também em soluções de reidratação para prevenção e/ou tratamento da desidratação, ocasionada pela diarreia.

FRESENIUS KABI
Fls 6256
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As soluções injetáveis de glicose são estéreis e apirogênicas e usadas no restabelecimento de fluido e suprimento calórico.

A glicose é um nutriente facilmente metabolizado pelo organismo para fornecimento de energia, dispensando em alguns casos o uso de lipídios e proteínas como fontes de energia, evitando, assim, acidose e cetose resultantes de seus metabolismos. A solução de glicose é útil como fonte de água e calorias e é capaz de induzir diurese dependendo das condições clínicas do paciente. As soluções de glicose em concentrações isotônicas (solução parenteral de glicose 5%) são adequadas para manutenção das necessidades de água quando o sódio não é necessário ou deve ser evitado.

A glicose é metabolizada através do ácido pirúvico ou lático em dióxido de carbono e água com liberação de energia. A glicose é usada, distribuída e estocada nos tecidos. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, sendo a mesma a principal fonte de energia no metabolismo celular. Uma vez dentro da célula, a glicose é prontamente fosforilada, formando a glicose-6-fosfato, que logo se polimeriza em glicogênio, ou é catabolizada. A glicose pode ainda ser convertida em gordura, através da AcetilCoA. Requer, por isso, constante equilíbrio entre as necessidades metabólicas do organismo e a sua oferta.

A glicose atinge o seu pico plasmático 40 minutos após sua administração em pacientes hipoglicêmicos.

3. CONTRAINDICAÇÕES

As soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.

O uso da solução de glicose é contraindicado nas seguintes situações: hiper-hidratação, hiperglicemia, diabetes, acidose, desidratação hipotônica e hipocalemia. O uso de solução de glicose hipertônica (concentração acima de 5% de glicose) é contraindicado em pacientes com hemorragia intracraniana ou intra-espinhal, *delirium tremens* em pacientes desidratados, síndrome de má absorção glicose-galactose e aos pacientes com hipersensibilidade aos produtos do milho.

Gravidez: categoria C. **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.**

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para fins de administração, é necessário considerar dados clínicos e laboratoriais, como níveis glicêmicos e glicosúria. Outro aspecto refere-se à suspensão abrupta de tratamentos prolongados, condição em que se elevam os níveis de insulina circulante, podendo desencadear uma hipoglicemia momentânea pós-suspensão. Deve-se ter cuidado também com a administração prolongada ou a infusão rápida de grandes volumes de soluções isosmóticas, devido a possível ocorrência de edema pulmonar, hipocalemia, hiper-hidratação e intoxicação hídrica, ocasionados pelo aumento do volume do líquido extracelular. O monitoramento frequente de concentrações de glicose e de eletrólitos, particularmente de potássio, no plasma, faz-se necessário antes, durante e após a administração da solução de glicose.

A solução de glicose não deve ser usada como diluente para o sangue, pois causa aglutinação dos eritrócitos e, provavelmente, hemólise. Da mesma maneira, as soluções de glicose sem eletrólitos não devem ser administradas simultaneamente a infusão de sangue devido à possibilidade de coagulação.

O monitoramento frequente de concentrações de glicose no plasma é necessário quando a glicose intravenosa é administrada em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer devido ao risco aumentado de hiperglicemia/hipoglicemia.

A administração excessiva ou rápida da solução de glicose neste tipo de paciente pode causar aumento da osmolaridade do soro e uma possível hemorragia intracerebral.

FRESENIUS KABI
FIS 6257
PROC Nº 023/2023
Ass

Agir com precaução no fornecimento de carboidratos na presença de acidose por lactato, e, também, nos pacientes com hipervolemia, insuficiência renal, obstrução do intervalo urinário ou descompensação cardíaca eminente.
As soluções injetáveis de glicose devem ser usadas com cuidado em pacientes com *Diabetes mellitus* subclínica ou evidente, ou intolerância a carboidratos, bem como em lactentes de mães diabéticas.
A administração de soluções de glicose deve ser realizada com cautela em pacientes diabéticos, pois uma infusão rápida pode causar hiperglicemia, assim como em pacientes mal nutridos com deficiência de tiamina, intolerância a carboidratos, septicemia. A administração intravenosa da glicose aos pacientes com deficiência de tiamina e outras vitaminas do complexo B pode precipitar o desenvolvimento da encefalopatia de Wernicke.
As soluções de glicose não devem ser administradas em pacientes com insuficiência renal e após ataque isquêmico.

Uso em crianças, idosos e outros grupos de risco

Uso pediátrico e em mulheres grávidas
Em estudo placebo-controlado realizado em mulheres saudáveis, que se encontravam em estágio final de gestação, verificou-se que a administração de 100 g de glicose uma hora antes do fim da gestação não provocou nenhum efeito adverso nos níveis ácido-base do feto. Os fetos com má formação foram excluídos. Entretanto, os autores advertiram que, em concentrações de glicose mais elevadas na mãe (como pode ser encontrado em grávidas diabéticas), mudanças consistentes na acidose metabólica fetal podem ocorrer, e que o teste da tolerância da glicose pode também ser perigoso aos fetos com retardo do crescimento.
O cuidado deve ser exercitado no tratamento dos neonatos, especialmente os neonatos precoces, cuja função renal pode estar imatura e cuja habilidade de excretar cargas do líquido e do soluto pode estar limitada.

Gravidez: categoria C. **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.**

As soluções de glicose são usadas geralmente como líquidos de hidratação e como veículos para outras drogas. Estudos da reprodução animal não foram conduzidos com injeções de glicose. Também não há fundamentação científica conclusiva de que as injeções de glicose causem dano fetal quando administradas a uma mulher grávida ou afetem a capacidade de reprodução. Portanto, as injeções de glicose devem ser dadas às gestantes somente se realmente necessário.
Estudos verificaram que quando administrada durante o trabalho de parto, a carga de glicose da mãe pode conduzir o feto à hiperglicemia, à hiperinsulinemia, e à acidose fetal, com hipoglicemia neonatal subsequente e icterícia. Outros estudos não encontraram nenhuma evidência de tal efeito, especialmente se o feto é bem oxigenado, e relataram que o número dos pacientes incluídos em tais relatórios foi frequentemente pequeno e os critérios de seleção não homogêneos.

Uso em idosos
No geral, a seleção da dose para um paciente idoso deverá ser mais criteriosa.
Sabe-se que estas drogas são excretadas substancialmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas das soluções de glicose pode ser maior nos pacientes com função renal comprometida. Os pacientes idosos são mais prováveis de ter a função renal diminuída, por isso, cuidado deve ser tomado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não são conhecidas interações medicamentosas até o momento.

6258
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para minimizar o risco de possíveis incompatibilidades da mistura das soluções de glicose com outras medicações que possam ser prescritas, deve ser verificada a presença de turbidez ou precipitação imediatamente após a mistura, antes e durante a administração.
Em caso de dúvida, consulte um farmacêutico.

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.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser evitada. Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

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

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

Solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.
Isento de PVC e látex.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

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 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.
Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

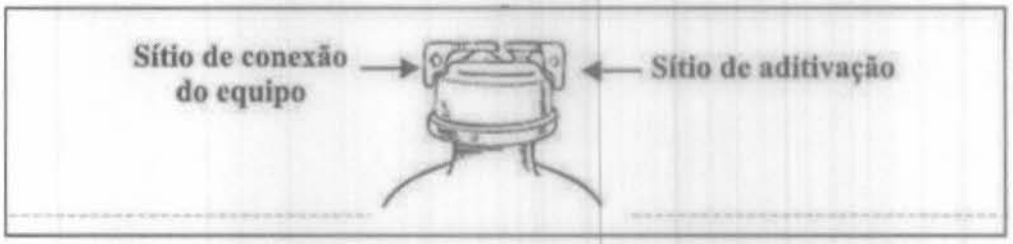
NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.

Para abrir:
Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução glicose para administração.

Fls. 6259
Proc. Nº 023/2023
Ass.

No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

1. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
2. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. No caso dos frascos, este sítio está protegido pelo lacre de maior diâmetro;
3. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
4. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



Para adição de medicamentos:
Atenção: Verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.
Apenas as embalagens que possuem dois sítios, um sítio para o equipo e um sítio próprio para a administração de medicamentos, poderão permitir a adição de medicamentos nas soluções parenterais.

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:
1. Identificar o lacre do sítio de aditivação. Para os frascos, ele está protegido pelo lacre de menor diâmetro
2. Quando se tratar de frasco: quebrar o lacre do sítio de aditivação;
3. Preparar o sítio de injeção fazendo sua assepsia;
4. Utilizar uma seringa com agulha estéril para perfurar o sítio próprio para administração de medicamentos e injetar o medicamento na solução parenteral;
5. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
6. Pós liofilizados devem ser reconstituídos / suspendidos no diluente estéril e apirogênico adequado antes de ser adicionados à solução parenteral.

Para administração de medicamentos durante a administração da solução parenteral:
1. Fechar a pinça do equipo de infusão;
2. Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;
3. Utilizar seringa com agulha estéril para perfurar o sítio e adicionar o medicamento na solução parenteral;
4. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
5. Prosseguir a administração.

Posologia
O preparo e administração da Solução Parenteral devem obedecer à prescrição, precedida de criteriosa avaliação pelo farmacêutico, à compatibilidade físico-química e à interação medicamentosa que possa ocorrer entre os seus componentes.
A dose de glicose é variável e dependente das necessidades do paciente. As concentrações de glicose no plasma devem ser monitoradas, a taxa máxima que pode ser infundida sem causar glicosúria é 0,5g/kg de peso corporal/hora. No entanto, o ideal é que a solução de glicose intravenosa seja fornecida em uma taxa de aproximadamente 6 a 7mg/kg/minuto.

FRESENIUS KABI
Fls 6260
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso da solução de glicose é indicado para correção de hipoglicemia infantil, podendo ser utilizada em nutrição parenteral de crianças.
A dose e a taxa de infusão intravenosa de glicose devem ser selecionadas com cuidado em pacientes pediátricos, particularmente nos neonatos e nas crianças com baixo peso ao nascer porque aumenta o risco de hiperglicemia/hipoglicemia.
A solução de glicose 5% pode ser administrada em pacientes diabéticos, mesmo em coma. Porém, é fundamental o controle adequado da cetose e, se necessário, deve-se recorrer à administração de insulina.
A avaliação clínica e as determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças em concentrações da glicose e do eletrólito do sangue e o balanço do líquido e de eletrólitos durante a terapia parenteral prolongada ou sempre que a condição do paciente permitir tal avaliação.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipervolemia.
Se ocorrer reação adversa, suspender a infusão, avaliar o paciente, aplicar terapêutica corretiva apropriada e guardar o restante da solução para posterior investigação, se necessário. Algumas destas reações podem ser devido aos produtos de degradação presentes após autoclavação. A infusão intravenosa pode conduzir ao desenvolvimento de distúrbios líquidos e eletrólitos incluindo a hipocalemia, a hipomagnesemia e a hipofosfatemia.

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

9. SUPERDOSE

A infusão de grandes volumes da solução de glicose pode causar hipervolemia, resultando em diluições eletrolíticas do soro, estados congestivos e edemas pulmonares.
A infusão muito rápida de glicose pode ocasionar distúrbios neurológicos, como depressão e coma, devidos aos fenômenos de hiperosmolaridade, principalmente em portadores de nefropatias crônicas. Nestes casos, instalar uma terapia de apoio conforme as necessidades.
Nas doses usuais indicadas pelo médico não há relatos de superdosagem, exceto em pacientes diabéticos com intolerância a glicose.
Num evento de sobrecarga de fluidos ou solutos durante a terapia parenteral, reavalie as condições do paciente e institua o tratamento corretivo apropriado.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0107

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira

FRESENIUS KABI

Fls 6261
Proc. Nº 023/2023
Ass

SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

FRESENIUS KABI

MODELO DE BULA

6262
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Solução de glicose 50%

Forma farmacêutica e apresentações:
Solução injetável.

SISTEMA FECHADO

Solução de glicose 50 % (glicose 500 mg/mL): Frasco plástico transparente com 500 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 100 mL contém:
glicose anidra.....50,0 g* (50%)
* Equivale a 55 g de glicose monoidratada
água para injetáveis q.s.p.....100,0 mL
Excipientes: água para injetáveis.

Conteúdo calórico:	1700 kcal/L
Valor de pH:	3,2 – 6,5
Osmolaridade teórica:	2775 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é utilizado como um componente calórico no regime de nutrição parenteral, sendo administrado em associação a uma fonte adequada de proteína (nitrogênio) na prevenção da perda de nitrogênio ou no tratamento do balanço nitrogenado negativo. É indicado para pacientes nos quais: o trato digestório não pode ou não deve ser utilizado; quando a absorção gastrointestinal de proteínas estiver prejudicada; ou quando as necessidades metabólicas de proteínas estiverem substancialmente aumentadas.
Infusões lentas de soluções hipertônicas são essenciais para assegurar a utilização correta da glicose e evitar a hiperglicemia e a lipogênese.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A solução injetável de glicose é utilizada no restabelecimento de fluido e suprimento calórico. A glicose é um nutriente facilmente metabolizado pelo organismo para o fornecimento de energia, dispensando em alguns casos o uso de lipídios e proteínas como fontes de energia; evitando, assim, a acidose e cetose resultantes de seus metabolismos.
A glicose é metabolizada através do ácido pirúvico em dióxido de carbono e água com liberação de energia. A energia liberada pela metabolização da glicose é utilizada pelas células, distribuída e estocada nos tecidos.
A glicose é a principal fonte de energia no metabolismo celular, sendo que todas as células do corpo são capazes de oxidá-la. Uma vez dentro da célula, a glicose é prontamente fosforilada, formando a glicose-6-fosfato, que logo se polimeriza em glicogênio ou é catabolizada. A glicose pode ainda ser convertida em gordura, através da AcetilCoA. Por este motivo, requer constante equilíbrio entre as necessidades metabólicas do organismo e sua oferta.

3. CONTRAINDICAÇÕES

FRESENIUS KABI

Este medicamento é contraindicado em casos de: pacientes com hemorragia intracraniana ou intraespinhal, *Delirium tremens* em pacientes desidratados, síndrome da má absorção glicose-galactose, com anúria e em pacientes com coma hepático.
A Solução de glicose 50% não deve ser administrada simultaneamente com sangue através do mesmo equipamento de infusão, devido à possibilidade de ocorrer uma pseudoaglutinação dos glóbulos vermelhos.

6263
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A Solução de glicose 50% deve ser administrada somente após a devida diluição.
A Solução de glicose hipertônica deve ser administrada lentamente. Pode ocorrer uma significante hiperglicemia e uma possível síndrome hiperosmolar com a rápida administração. O médico deve estar atento aos sintomas da síndrome hiperosmolar, tais como: confusão mental e perda de consciência, especialmente em pacientes com uremia crônica e com conhecida intolerância a carboidratos.
A administração intravenosa desta solução pode causar uma sobrecarga de fluidos e/ou solutos, resultando na diluição da concentração eletrolítica sérica, hiperidratação ou edema pulmonar.

Precauções

Déficits eletrolíticos, particularmente de potássio e fósforo séricos, podem ocorrer durante o uso prolongado da Solução de glicose 50%. O monitoramento dos eletrólitos sanguíneos é essencial e desequilíbrios de fluido ou eletrólitos devem ser corrigidos. Vitaminas e minerais essenciais também devem ser fornecidos, quando necessários.
A fim de minimizar a hiperglicemia e consequente glicosúria, é desejável que se monitore a glicose presente no sangue e na urina e, se necessário, administrar insulina. Quando a infusão de uma Solução de glicose 50% é abruptamente interrompida, é recomendada a administração de uma solução injetável de glicose 5% ou 10%, a fim de evitar uma possível hipoglicemia.
Soluções contendo glicose devem ser usadas com cautela em pacientes com *Diabetes mellitus* subclínica ou evidente.
Deve-se prestar atenção a fim de assegurar que a agulha está devidamente inserida no lúmem da veia e que não ocorram extravasamentos. Caso ocorra trombose durante a administração, a infusão deve ser interrompida e medidas corretivas devem ser instituídas.
A solução concentrada de glicose não deve ser administrada por via subcutânea ou intramuscular.
Deve-se ter cautela na administração da solução de glicose em pacientes recebendo corticosteroides ou corticotropina.

- Cuidados e advertências para populações especiais

Uso pediátrico

A segurança e eficácia do medicamento em crianças são baseadas na similaridade das condições clínicas de crianças e adultos. Em recém-nascidos ou crianças muito pequenas, o volume de fluido pode afetar o balanço eletrolítico e de fluidos. Deve-se ter cautela com recém-nascidos prematuros, os quais estão recebendo glicose em concentração igual ou superior a 10%, uma vez que os mesmos são mais susceptíveis à intolerância a glicose e hiperglicemia. O monitoramento frequente da glicose sérica é necessário quando a glicose é prescrita para crianças, principalmente recém-nascidos e crianças com baixo peso corpóreo.
Em crianças com peso corpóreo muito baixo, a administração excessiva ou muito rápida de glicose pode resultar em um aumento da osmolaridade sérica e possível hemorragia intracerebral.

Idosos

Podem ser necessários um volume e uma velocidade de infusão reduzida para evitar a sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e renal.
Não há recomendações especiais de administração para estes grupos de pacientes.

Grávidas e Lactentes

FRESENIUS KABI

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com a Solução de glicose 50%. Também não é conhecido se a glicose pode causar algum dano fetal quando administrado em mulheres grávidas ou se afeta a capacidade de reprodução. A Solução de glicose 50% deve ser administrada somente se claramente necessário.

Fls 6264
Proc. Nº 023/2023
Ass

Categoria de risco na gravidez: C

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas até o momento.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após abertura do recipiente, a solução deve ser administrada imediatamente. OP conteúdo não utilizado deve ser descartado.

Características físicas e organolépticas: solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis. Isento de PVC e látex.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado exclusivamente via intravenosa sob risco de danos de eficácia terapêutica.

Antes da preparação

Verificar se a solução está límpida, incolor e isenta de partículas visíveis, se o frasco está danificado ou com vazamento da solução, e, ainda, se não ultrapassou o prazo de validade.

Preparação

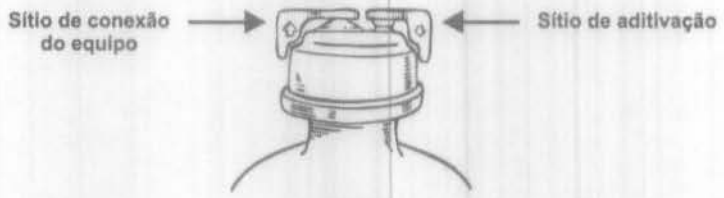
A Solução de glicose 50% é de uso intravenoso e deve ser administrada sob orientação médica, conforme a necessidade de cada paciente.

A Solução de glicose 50% não deve ser infundida diretamente.

Em caso de adição de outros medicamentos à Solução de glicose 50%, medidas assépticas e de compatibilidade entre os medicamentos devem ser cuidadosamente asseguradas.

Instruções de uso

FRESENIUS KABI



(Figura 1)

Fls 6265
Proc. Nº 023/2023
Ass

Técnica de Infusão:

1. Identifique o sítio de conexão do equipo;
2. Quebre o lacre do sítio de conexão do equipo;
3. Feche a pinça reguladora de fluxo do equipo de infusão;
4. Segure o frasco e introduza totalmente a ponta perfurante do equipo, utilizando técnica asséptica;
5. Instale o frasco em um suporte de soro e proceda conforme a rotina adotada pelo serviço.

Técnica de Aditivação de Medicamentos:

1. Utilizando técnica asséptica, prepare a seringa contendo o medicamento a ser aditivado;
2. Identifique o sítio de aditivação;
3. Quebre o lacre do ponto de aditivação;
4. Segure o frasco e introduza a agulha totalmente;
5. Aditive o medicamento;
6. Agite o frasco para misturar o medicamento.

Posologia

A Solução de glicose 50% é administrada por infusão intravenosa lenta, após a mistura com soluções de aminoácidos ou após a diluição com outros fluidos I.V. compatíveis. A dosagem deve ser ajustada de acordo com os requerimentos de cada paciente, a critério médico.

- Para administração em veias periféricas

A infusão da Solução de glicose 50% deve ser feita lentamente.

A velocidade máxima na qual a glicose pode ser administrada sem consequente glicosúria é 0,5g/kg de peso corpóreo/hora. Aproximadamente 95% da glicose é retida quando infundida a uma velocidade de 0,8g/kg de peso corpóreo/hora.

Na hipoglicemia induzida por insulina, a injeção intravenosa de 10 a 25 g de glicose (20 a 50 mL de glicose 50%) é geralmente adequada. Doses repetidas e tratamento de suporte podem ser necessários em casos severos. Deve ser retirada uma amostra de sangue para determinação de glicose sanguínea antes de iniciada a infusão de glicose. Em tais emergências, a glicose deve ser prontamente administrada sem que seja necessário aguardar o resultado dos testes realizados no pré-tratamento.

- Para administração venosa central

Para nutrição parenteral total, a Solução de glicose 50% é administrada lentamente por via intravenosa, após a adição de soluções de aminoácidos, através de um cateter com a ponta posicionada em uma veia central de grande calibre, preferencialmente a veia cava superior, ou após diluição com água para injeção estéril. A dose deve ser ajustada para atender às necessidades individuais de cada paciente.

Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar alterações no balanço de fluidos, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada ou sempre que a condição do paciente necessitar tais avaliações.

Conforme descrito em literaturas, a dose e a velocidade de infusão da solução injetável de glicose 50% devem ser selecionadas com cautela para pacientes pediátricos, particularmente recém nascidos e crianças com baixo peso corpóreo, devido ao risco de hiperglicemia/ hipoglicemia.

7. REAÇÕES ADVERSAS

FRESENIUS KABI

Este medicamento pode causar a síndrome hiperosmolar, resultante da administração excessivamente rápida de glicose concentrada. Pode causar também hipovolemia, desidratação, confusão mental e/ou perda de consciência.
Entre as reações que podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração estão: reações febris, infecções no local de injeção, trombose ou flebite venosa estendendo-se a partir do local de injeção, extravasamento e hipervolemia.
Caso ocorra uma reação adversa, descontinue a infusão, avalie o paciente, institua medidas terapêuticas corretivas apropriadas e guarde o restante da solução para exames, quando julgados necessários.

6266
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

8. SUPERDOSE

Em casos de super-hidratação ou sobrecarga de soluto durante a terapia, reavalie o paciente e institua as medidas corretivas apropriadas.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0107

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira

SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

FRESENIUS KABI

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
26/07/2021	-	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. COMPOSIÇÃO	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ IV CX FR PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML
23/04/2021	-	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
01/03/2019	0195955/19-7	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? POSOLOGIA E MODO DE USAR ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO CUIDADOS DE	VP/VPS	TODAS AS APRESENTAÇÕE ATIVAS

Fls 6267
Proc. Nº 025/2023
Ass

							ARMAZENAMENTO		
27/05/2014	0413397/14-8	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas

Fls 6268
Proc. Nº 0[illegible]2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 6269
Proc. Nº 023/2023
Ass

SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

FRESENIUS KABI

TEXTO DE BULA

Fls 6270
Proc. Nº 023/2023
Ass

Solução ringer com lactato
(cloreto de sódio + cloreto de potássio +cloreto de cálcio + lactato de sódio)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:
Solução injetável, límpida e hipotônica, estéril e apirogênica.Solução injetável
Apresentações: Frascos plásticos contendo 500 ml e 1000 ml

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO SISTEMA FECHADO

SISTEMA FECHADO

COMPOSIÇÃO:
Cada 100 mL contêm:
cloreto de sódio NaCl.....0,6 g
cloreto de potássio KCl.....0,030 g
cloreto de cálcio di-hidratado $CaCl_2.2H_2O$.....0,020 g
lactato de sódio $C_3H_5O_3Na$.....0,310 g
água para injetáveis q.s.p.....100 mL
Excipientes: água para injetáveis.

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:
Na^+.....130,0 mEq/L
K^+.....4,0 mEq/L
Ca^{2+}.....2,7 mEq/L
Cl^-.....108,7 mEq/L
$C_3H_5O_3$.....28,0 mEq/L
Osmolaridade.....273,20 mOsmol/L
pH.....6,0 - 7,5

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Reidratação e restabelecimento do equilíbrio hidroeletrolítico, quando há perda de líquidos e de íons cloreto, sódio, potássio e cálcio. Profilaxia e tratamento da acidose metabólica.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A solução de Ringer com Lactato é composta de cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de potássio e lactato de sódio, diluídos em água para injetáveis. Exceto pela presença de lactato e pela ausência de bicarbonato, a composição dessa solução aproxima-se estreitamente daquela dos líquidos extracelulares.
A função do lactato é proporcionar ligeiro aumento do teor alcalino, o que ocorre após a sua metabolização a bicarbonato. Em pessoas com atividade oxidativa celular normal é necessário um período de 1 - 2 horas após o início da infusão para que este efeito seja satisfatório.
Desse modo, a solução Ringer com Lactato está destinada à reposição de líquido e eletrólitos em situações em que essas perdas se fazem presentes, como também a proporcionar o aumento ligeiro do teor alcalino em líquidos extracelulares, agindo nos casos em que há um desvio do equilíbrio ácido-básico no sentido da acidose.

Fls 6271
Proc. Nº 023/2023
Ass

Nas situações em que são necessários grandes volumes de solução fisiológica, é vantajosa administração da solução de Ringer com Lactato com relação a outras soluções de reposição, a fim de evitar uma possível acidose.
O sódio atua no controle da distribuição de água, no balanço hídrico e na pressão osmótica dos fluidos corporais e associado ao cloreto e ao bicarbonato atua na regulação do equilíbrio ácido-base.
O potássio é crítico na regulação da condução nervosa e contração muscular, particularmente no coração.
O cloreto segue o metabolismo do sódio e alterações na sua concentração provocam mudanças no equilíbrio ácido-base do corpo.
O cálcio é essencial no mecanismo de coagulação sanguínea, na função cardíaca normal e na regulação da irritabilidade neuromuscular.
O excesso de sódio, potássio e cálcio é excretado principalmente pelos rins.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A solução de Ringer com Lactato é contraindicada para pacientes com acidose láctica, alcalose metabólica, hipernatremia, hipercalcemia, hiperpotassemia (hipercalemia), hipercloremia e lesão dos hepatócitos com anormalidade do metabolismo de lactato e pacientes com insuficiência renal e/ou cardíaca.

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

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
Soluções contendo íons de cálcio não devem ser administradas simultaneamente no mesmo local da infusão sanguínea devido ao risco de coagulação. Nem mesmo com medicamentos os quais haja a possibilidade de formação de sais de cálcio precipitados.
A solução de Ringer com Lactato não deve ser adicionada a soluções contendo carbonato, oxalato ou fosfato, pois possibilita a formação e precipitação de sais de cálcio.
Soluções contendo potássio devem ser utilizadas com grande cuidado em pacientes com insuficiência renal severa, insuficiência cardíaca congestiva e em condições nas quais retenção de potássio esteja presente.
A administração intravenosa dessa solução Ringer com Lactato pode causar sobrecarga de fluidos e/ou solutos, resultando na hiper-hidratação, estados congestivos ou edema pulmonar.
A terapia com potássio, cálcio e sódio deve ser monitorada por eletrocardiogramas, especialmente em pacientes que fazem uso de digitálicos, corticosteroides ou corticotropina.
Para minimizar o risco de possíveis incompatibilidades da mistura da Solução de Ringer com Lactato não deve ser administrado na presença de turbidez ou precipitação imediatamente após a mistura, antes e durante a administração.

Gravidez: categoria C. Não foram efetuados estudos de reprodução animal com solução de Ringer com Lactato. Também não se sabe se a solução de Ringer com Lactato pode causar dano ao feto quando administrada a uma mulher grávida. Administrar somente se claramente necessário.
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.
Uso pediátrico, geriátrico e em outros grupos de risco
Uso pediátrico
A segurança e a efetividade na população pediátrica estão baseadas na similaridade da resposta clínica entre adultos e crianças. Em neonatos e em crianças pequenas, o volume de fluido pode afetar o balanço hidroeletrolítico, especialmente nos neonatos prematuros, cuja função renal

Fls 6272
Proc. Nº 023/2023
ASS

pode estar imatura e cuja habilidade de excretar cargas do líquido e do soluto pode estar limitada.

Uso geriátrico
Nos estudos clínicos com injeção de Ringer com Lactato não foi incluído número suficiente de pessoas com mais de 65 anos que permita determinar diferenças entre as respostas de jovens e idosos. No geral, a seleção da dose para um paciente idoso deverá ser mais criteriosa, sendo iniciada pela menor dose terapêutica, devido à maior suscetibilidade dos idosos ao comprometimento das funções renal, cardíaca ou hepática, além da possível existência de outros distúrbios e/ou medicamentos concomitantes.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Em pacientes portadores de doenças cardíacas, particularmente em uso de digitálicos ou na presença de doenças renais, deve-se ter cuidado na administração de Ringer com Lactato devido a presença de potássio.
Por conter sódio, é necessária cautela na administração em pacientes em uso de corticosteroides e corticotropínicos.
Soluções contendo íons de cálcio não devem ser administradas simultaneamente no mesmo local da infusão sanguínea da Solução de Ringer com Lactato, devido ao risco de coagulação. A Solução de Ringer com Lactato não deve ser adicionada de medicamentos os quais possibilitem a formação de sais de cálcio precipitados, tais como: soluções contendo carbonato, oxalato e fosfato.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser evitada. O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30° C. Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

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 e isenta de partículas em suspensão.
Isento de PVC e látex.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Este medicamento deve ser administrado exclusivamente via intravenosa sob risco de danos de eficácia terapêutica.

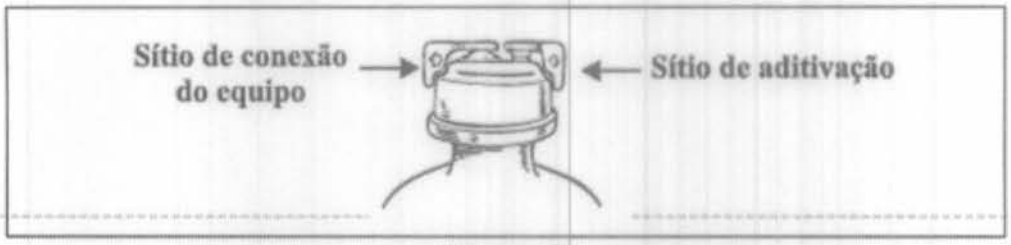
Modo de usar
A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.
A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso das condições clínicas do paciente e das determinações em laboratório.
Antes de serem administradas as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.
A solução é acondicionada em frascos em SISTEMA FECHADO para administração intravenosa usando equipo estéril.

FRESENIUS KABI
Fls. 6273
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.
NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.

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

1. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
2. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. No caso dos frascos, este sítio está protegido pelo lacre de maior diâmetro (figura 1);
3. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
4. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



(Figura 1)

Para adição de medicamentos:
Atenção: Verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.
Apenas as embalagens que possuem dois sítios, um sítio para o equipo e um sítio próprio para a administração de medicamentos, poderão permitir a adição de medicamentos nas soluções parenterais.

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:
1. Identificar o lacre do sítio de aditivação. Para os frascos, ele está protegido pelo lacre de menor diâmetro (figura 1);
2. Quando se tratar de frasco: quebrar o lacre do sítio de aditivação;
3. Preparar o sítio de injeção fazendo sua assepsia;
4. Utilizar uma seringa com agulha estéril para perfurar o sítio próprio para administração de medicamentos e injetar o medicamento na solução parenteral;
5. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
6. Pós liofilizados devem ser reconstituídos / suspendidos no diluente estéril e apirogênico adequado antes de ser adicionados à solução parenteral.

Para administração de medicamentos durante a administração da solução parenteral:
1. Fechar a pinça do equipo de infusão;
2. Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;
3. Utilizar seringa com agulha estéril para perfurar o sítio e adicionar o medicamento na solução parenteral;

FRESENIUS KABI Fls 0274
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
5. Prosseguir a administração.

Posologia
O preparo e administração da Solução Parenteral devem obedecer à prescrição, precedida de criteriosa avaliação, pelo farmacêutico, da compatibilidade físico-química e da interação medicamentosa que possam ocorrer entre os seus componentes.
A administração da Solução de Ringer com Lactato deve ser baseada na manutenção ou reposição calculadas de acordo com a necessidade de cada paciente.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipervolemia. Se ocorrer reação adversa, suspender a infusão, avaliar o paciente, aplicar terapêutica corretiva apropriada e guardar o restante da solução para posterior investigação, se necessário.
Por conter íons lactato deve ser administrado com cautela, pois infusão excessiva pode provocar alcalose metabólica.
Hipernatremia, por ser associada a edema e exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva, devido à retenção de água, resultando em aumento do volume do fluido extracelular.

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

9. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0103

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira

SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

FRESENIUS KABI

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**
23/04/2021	-	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas as apresentações
08/05/2019	0410476/19-5	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? POSOLOGIA E MODO DE USAR ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	Todas as apresentações
01/03/2019	-	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE	VP/VPS	TODAS AS APRESENTAÇÕES ATIVAS

Fls 6275
Proc. Nº 025/2023
Ass

							MEDICAMENTO? POSOLOGIA E MODO DE USAR ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO		
26/05/2014	-	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas

Fls 6276
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Fls 6277
Proc. Nº 023/2023
Ass

RINGER

Fresenius Kabi
Solução injetável
cloreto de sódio 8,6 mg/mL, cloreto de potássio 0,30 mg/mL e cloreto de cálcio di-hidratado 0,33 mg/mL

Fls. 6278
Proc. Nº 023/2023
Ass.

SOLUÇÃO DE RINGER
cloreto de sódio + cloreto de potássio + cloreto de cálcio di-hidratado

Forma farmacêutica e apresentações:
Solução injetável.

SISTEMA FECHADO

Solução de Ringer (cloreto de sódio 8,6 mg/mL, cloreto de potássio 0,30 mg/mL e cloreto de cálcio di-hidratado 0,33 mg/mL) apresenta-se em frasco de plástico transparente com 500 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:
cloreto de Sódio - NaCl .....0,86 g
cloreto de Potássio – KCl .....0,03 g
cloreto de Cálcio - CaCl2.2H2O.....0,033 g
água para injetáveis q.s.p.....100 mL
Excipientes: água para injetáveis.

Conteúdo Eletrolítico:
Sódio (Na^+): .....147,0 mEq/L
Potássio (K^+): .....4,0 mEq/L
Cálcio (Ca^{2+}): .....4,5 mEq/L
Cloreto (Cl^-): .....155,5 mEq/L
OSMOLARIDADE: .....309 mOsm/L
pH .....5,0 - 7,5

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Reidratação e restabelecimento do equilíbrio hidroeletrolítico, quando há perda de líquidos e de íons cloreto, sódio, potássio e cálcio.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A solução de Ringer é composta de cloreto de sódio, cloreto de cálcio e cloreto de potássio, diluídos em água para injetáveis. A composição dessa solução aproxima-se estreitamente daquela dos líquidos extracelulares.
Desse modo, a solução de Ringer está destinada à reposição de líquido e eletrólitos em situações em que essas perdas se fazem presentes.
O sódio atua no controle da distribuição de água, no balanço hídrico e na pressão osmótica dos fluidos corporais, e, associado ao cloreto e bicarbonato, atua na regulação do equilíbrio ácido-base.
O potássio é crítico na regulação da condução nervosa e contração muscular, particularmente no coração.
O cloreto segue o metabolismo do sódio e alterações na sua concentração provocam mudanças no balanço ácido-base do corpo.
O cálcio é essencial no mecanismo de coagulação sanguínea, na função cardíaca normal e na regulação da irritabilidade neuromuscular.
O excesso de sódio, potássio e cálcio é excretado principalmente pelos rins.

3. CONTRAINDICAÇÕES
A Solução de Ringer é contraindicada nos casos de hipernatremia, hipercalcemia, hiperpotassemia (hipercalemia) e hipercloremia.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- Advertências

Fls 6279
Proc. Nº 025/2023
Ass

Soluções contendo íons de cálcio não devem ser administradas simultaneamente no mesmo local da infusão sanguínea devido ao risco de coagulação. Nem mesmo com medicamentos os quais haja a possibilidade de formação de sais de cálcio precipitados.
A solução de Ringer não deve ser adicionada a soluções contendo carbonato, oxalato ou fosfato, pois possibilita a formação e precipitação de sais de cálcio.
Soluções contendo potássio devem ser utilizadas com grande cuidado em pacientes com insuficiência renal severa, insuficiência cardíaca congestiva e em condições nas quais retenção de potássio esteja presente.
A administração intravenosa dessa solução pode causar sobrecarga de fluidos e/ou solutos, resultando na hiper-hidratação, estados congestivos ou edema pulmonar.
A terapia com potássio, cálcio e sódio deve ser monitorada por eletrocardiogramas. Especialmente em pacientes que fazem uso de digitálicos, corticosteroides ou corticotropina.
Para minimizar o risco de possíveis incompatibilidades da mistura da solução de Ringer, o produto não deve ser administrado na presença de turbidez ou precipitação imediatamente após a mistura, antes e durante a administração.

- Cuidados e advertências para populações especiais
Uso pediátrico
A segurança e a efetividade na população pediátrica estão baseadas na similaridade da resposta clínica entre adultos e crianças. Em neonatos e em crianças pequenas o volume de fluido pode afetar o balanço hidroeletrolítico, especialmente nos neonatos prematuros, cuja função renal pode estar imatura e cuja habilidade de excretar cargas do líquido e do soluto pode estar limitada.
Uso geriátrico
Nos estudos clínicos com injeção de Ringer não foi incluído número suficiente de pessoas com mais de 65 anos que permita determinar diferenças entre as respostas de jovens e idosos. No geral, a seleção da dose para um paciente idoso deverá ser mais criteriosa, sendo iniciada pela menor dose terapêutica, devido à maior suscetibilidade dos idosos ao comprometimento das funções renal, cardíaca ou hepática, além da possível existência de outros distúrbios e/ou medicamentos concomitantes.
Gravidez - Categoria C
Não foram conduzidos estudos sobre reprodução em modelo animal para avaliar a solução de Ringer. Também não há fundamentação científica conclusiva de que essa medicação cause dano fetal quando administrada em uma mulher grávida ou afete a capacidade de reprodução. Portanto, as injeções de Ringer devem ser dadas a mulheres grávidas somente se claramente necessário.
Devido a muitas substâncias serem excretadas no leite materno, deve-se tomar cuidado quando a solução de Ringer for administrada a lactentes.

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

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Em pacientes portadores de doenças cardíacas, particularmente em uso de digitálicos ou na presença de doenças renais, deve-se ter cuidado na administração de Ringer devido à presença de potássio.
Por conter sódio, é necessário cautela na administração em pacientes em uso de corticosteroides e corticotropínicos.
Soluções contendo íons de cálcio não devem ser administradas simultaneamente no mesmo local da infusão sanguínea da solução de Ringer, devido ao risco de coagulação. A solução de Ringer não deve ser adicionada de medicamentos os quais possibilitem a formação de sais de cálcio precipitados, tais como: soluções contendo carbonato, oxalato e fosfato.
Há incompatibilidade desta solução com anfotericina B, bicarbonato de sódio, procainamida e tiobarbiturato. Há ocorrência de hipercalemia quando o cálcio é administrado com diuréticos tiazídicos ou vitamina D. A vitamina D aumenta a absorção gastrointestinal do cálcio e os diuréticos tiazídicos diminuem sua excreção urinária.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser evitada. O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30° C. Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

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

Fls 6280
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Isento de PVC e látex.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado exclusivamente via intravenosa sob risco de danos de eficácia terapêutica.

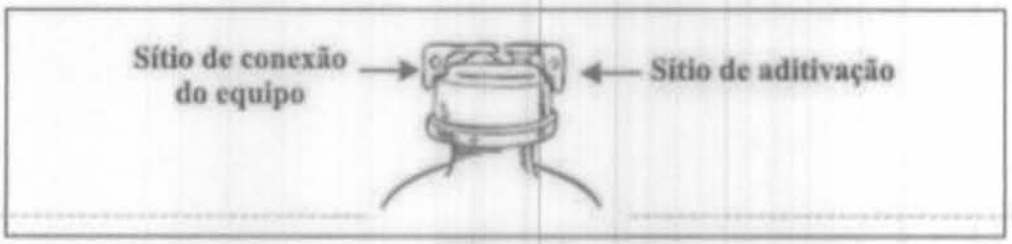
- Modo de usar

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 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.
Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.
NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.

Para abrir:

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

1. Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool a 70%;
2. Identificar e remover o lacre do sítio de conexão do equipo. Ele está protegido pelo lacre de maior diâmetro (figura 1);
3. Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
4. Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
5. Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.



(Figura 1)

Para adição de medicamentos:

Atenção: Verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.
Apenas as embalagens que possuem dois sítios, um sítio para o equipo e um sítio próprio para a administração de medicamentos, poderão permitir a adição de medicamentos nas soluções parenterais.

Fls 6281
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para administração de medicamentos antes da administração da solução parenteral:

1. Identificar o lacre do sítio de aditivação. Ele está protegido pelo lacre de menor diâmetro (figura 1);
2. Quando se tratar de frasco: quebrar o lacre do sítio de aditivação;
3. Preparar o sítio de injeção fazendo sua assepsia;
4. Utilizar uma seringa com agulha estéril para perfurar o sítio próprio para administração de medicamentos e injetar o medicamento na solução parenteral;
5. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
6. Pós liofilizados devem ser reconstituídos/suspendidos no diluente estéril e apirogênico adequado antes de ser adicionados à solução parenteral.

Para administração de medicamentos durante a administração da solução parenteral:

1. Fechar a pinça do equipo de infusão;
2. Preparar o sítio próprio para administração de medicamentos, fazendo sua assepsia;
3. Utilizar seringa com agulha estéril para perfurar o sítio e adicionar o medicamento na solução parenteral;
4. Misturar o medicamento completamente na solução parenteral;
5. Prosseguir a administração.

- Posologia

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

A administração da Solução de Ringer deve ser baseada na manutenção ou reposição calculadas de acordo com a necessidade de cada paciente.

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ocorrer devido à solução ou à técnica de administração e incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipervolemia. Se ocorrer reação adversa, suspender a infusão, avaliar o paciente, aplicar terapêutica corretiva apropriada e guardar o restante da solução para posterior investigação, se necessário.
Hipernatremia, por ser associada a edema e exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva, devido à retenção de água, resultando em aumento do volume do fluido extracelular.

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

9. SUPERDOSE

A solução de Ringer em doses elevadas pode causar sintomas de desconforto tais como: náusea, vômito, dor abdominal e diarreia, cefaleia, sonolência e arritmias.

A infusão de grandes volumes da solução de Ringer pode causar hipervolemia, resultando em diluições eletrolíticas do plasma, hiper-hidratação, indução da acidose metabólica e edemas pulmonares. Nestes casos a infusão deve ser interrompida e a terapia de apoio deve ser instalada.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0115

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Aquiraz – CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

Fls 6282
Proc. Nº 023/2023
Ass

C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Ind. Brasileira

SAC 0800 7073855

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.

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**
12/03/2014	**0177679/14-7**	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas
		ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Modo de Uso e Dizeres Legais – VPS Todos - VP	VP e VPS	Todas
01/03/2019	0206308/19-5	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? POSOLOGIA E MODO DE USAR ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	TODAS AS APRESENTAÇÕ E ATIVAS
23/04/2021	----	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	8. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas

Fls 6283
Proc. Nº 025/2023
Ass

Fls 6284
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

vitamina C

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA
Solução Injetável
100 mg/mL

Fls 6285
Proc. Nº 023/2023
Ass.
Farmace

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Vitamina C
ácido ascórbico

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 5 mL.
Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL.

USO INTRAVENOSO.
USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO:
Cada 1 mL da solução de vitamina C contém:

ácido ascórbico 100 mg/mL
ácido ascórbico ..... 100 mg
água para injetáveis q.s.p ..... 1 mL
(hidróxido de sódio, metabissulfito de sódio, edetato dissódico).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A vitamina C é utilizada no tratamento e na prevenção do escorbuto, invertendo completamente os sintomas da deficiência. O ácido ascórbico é utilizado no tratamento da metemoglobinemia. Na deficiência de ferro, a vitamina C pode aumentar a absorção gastrintestinal de ferro. O ácido ascórbico também tem sido utilizado para acidificar a urina.
A sua administração parenteral é utilizada em pacientes onde a absorção oral de vitamina C está comprometida.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A vitamina C ou ácido ascórbico é uma cetolactona hidrossolúvel não sintetizada pelo organismo, necessitando de um aporte diário na dieta. O ácido ascórbico é facilmente absorvido pelo trato gastrintestinal e amplamente distribuído nos tecidos corporais. Sua concentração é maior nos leucócitos e plaquetas do que nas hemácias e plasma.
O ácido ascórbico é oxidado reversivelmente a ácido dehidroascórbico, alguns a ascorbato-2-sulfato, que é inativo, e ácido oxálico, que são excretados na urina. O ácido ascórbico em excesso no organismo é rapidamente eliminado. O ácido ascórbico pode ser removido do organismo por hemodiálise.
A vitamina C é essencial para a síntese de colágeno e material intercelular. A deficiência de vitamina C se desenvolve quando a ingestão é insuficiente e pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome conhecida como escorbuto caracterizada por hemorragias (especialmente de pequenos vasos sanguíneos e gengivas), fragilidade capilar, anemia macrocítica normocítica, lesões das cartilagens e dos ossos e cicatrização lenta de ferimentos. O escorbuto é uma doença rara em adultos, mas pode ocorrer em lactentes, alcoólatras e idosos.

3. CONTRAINDICAÇÕES
A relação risco-benefício deve ser avaliada nas seguintes situações clínicas:
Litíase urinária oxálica e úrica, insuficiência renal, hiperoxalúria ou oxalose, história de cálculos renais, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (doses elevadas podem produzir anemia hemolítica), talassemia (doses elevadas aumentam a absorção de ferro), anemia drepanocítica (doses elevadas podem provocar crises).
Não deve ser utilizada em pacientes com hipersensibilidade à vitamina C ou a qualquer outro componente da fórmula.

Categoria de risco na gravidez: C

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Não utilizar o produto se nele for detectado a presença de partículas, turvação na solução e/ou quaisquer violações na ampola.
Não administrar doses altas durante a gravidez.
Evitar o uso em pacientes com antecedentes de formação de cálculos e gota.

Gravidez: Categoria de risco C
Não utilizar a vitamina C em gestantes ou lactantes, pois o ácido ascórbico atravessa a placenta e passa para o leite materno. Este medicamento só deve ser administrado a gestantes ou lactantes se o médico julgar que os benefícios potenciais ultrapassem os possíveis riscos.

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

Uso pediátrico, idosos e outros grupos de risco
Não há recomendações especiais para estes grupos de pacientes.

Interferência laboratorial
O ácido ascórbico, um forte agente redutor, interfere em testes laboratoriais que envolvam reações de oxidação e redução.
Os resultados falso-positivos ou falso-negativos podem ser obtidos a partir do plasma, nas fezes ou urina, dependendo da dose de vitamina C e do método específico utilizado.

Fls 6286
Proc. Nº 023/2023
Ass

A vitamina C pode interferir nos resultados de exames laboratoriais para determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase láctica e bilirrubina.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Barbitúricos, primidona e salicilatos, em uso simultâneo com o ácido ascórbico, aumentam a excreção deste pela urina, sendo necessário aumento da dose diária.
Benzilpenicilina potássica injetável é fisicamente incompatível com o ácido ascórbico injetável. Com deferoxamina pode potencializar os efeitos tóxicos pelo ferro nos tecidos. O uso crônico ou em doses elevadas com o dissulfiram pode interferir na interação dissulfiram-álcool.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
vitamina C é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada.
vitamina C deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C).
vitamina C é uma solução estéril e apirogênica, logo, não proceda em hipótese alguma a guarda e/ou conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

Número do Lote, data de Fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
Este medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura da ampola.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
MODO DE USAR
vitamina C é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, para administração intravenosa.
Antes de ser administrada, a solução de vitamina C deve ser inspecionada visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução e quaisquer violações na embalagem primária.
Não utilizar se a solução estiver turva, se contiver precipitado e/ou se tiver sido violada.

A solução injetável deve ser administrada por via intravenosa e consumida imediatamente após a abertura da ampola. Evitar administração intravenosa (IV) rápida, pois pode provocar tontura ou desmaio.

Este medicamento deve ser consumido imediatamente após a abertura da ampola.

POSOLOGIA
A dosagem exata a ser utilizada para adultos e crianças deve ser determinada pelo médico.
Deficiência de vitamina C: 250 mg a 1000 mg em doses fracionadas diariamente. Salvo recomendação médica pode-se utilizar doses maiores.
Tratamento do escorbuto em adultos: devem receber até 1.000 mg de ácido ascórbico por dia.

As necessidades de vitamina C aumentam em pacientes submetidos a hemodiálise crônica, doenças gastrintestinais, câncer, úlcera péptica, infecções, dietas não usuais, gravidez e lactação.

A dose diária máxima recomendada em adultos é 1000 mg e em crianças é 25 mg/Kg até o limite de 1000 mg.

8. REAÇÕES ADVERSAS
Altas doses podem causar diarreia e outros efeitos gastrintestinais. O uso prolongado de ácido ascórbico pode produzir precipitação de cálculos de oxalato no trato urinário principalmente em pacientes com insuficiência renal e com sintomatologia característica de litíase renal. Doses altas causam a formação de pedras de oxalato de cálcio.
Em tratamentos prolongados com altas doses de vitamina C, pode resultar em sintomas de deficiência quando a ingestão é reduzida ao normal.
Em administração intravenosa rápida, pode provocar tontura ou desmaio.

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

9. SUPERDOSE
No caso de superdosagem pode ocorrer diarreia e outros efeitos gastrintestinais e distúrbios urinários como a acidificação da urina e formação de cálculos renais.
Nestes casos a administração deve ser interrompida e a terapia de apoio deve ser instalada se necessária.

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

DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850028
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46

Fls 6287
Proc. Nº 023/2023
Ass

Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU017-PR.d

Fls 6288
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0497819146	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 5 mL. Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL
07/08/2014	0642555141	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	- Atuali-zação de DCB. Padronização de uso da unidade de medida de massa (mg). - Item 5. Correção da temperatura de conservação devido à falha de digitação.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 5 mL. Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL.
23/04/2016	1599857166	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Exclusão da necessidade de proteger o medicamento da luz e da umidade. - Exclusão da apresentação de 200mg/mL - Nos itens "INFORMAÇÕES AO PACIENTE, COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO" e "INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE, POSOSLOGIA": exclusão de posologias com tomadas máximas menores que 500mg e inclusão de limite máximo diário recomendável e inclusão da posologia para tratamento do escorbuto em adultos.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável. 100mg/mL Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 5 mL. Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL

Fls 6289
Proc. Nº 023/2023
Ass

07/07/2020	2107514200	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e VPS	Solução injetável. 100mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 5 mL; Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL
--	--	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Adequação do tópico "9. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento similar, Vitamina C, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.	Bula VP e VPS	Solução injetável. 100mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 5 mL; Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 5 mL

Fls 6290
Proc. Nº 023/2023
Ass

ÁCIDO TRANEXÂMICO

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
50 mg/mL

Blaü
FARMACÊUTICA

Fls 6291
Proc. Nº 023/2023
Ass

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09

ácido tranexâmico
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 50 mg/mL. Embalagens com 5 ou 50 ampolas com 5 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
ácido tranexâmico ..... 50 mg
água para injetáveis q.s.p. ..... 1 mL

I) 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. – Tranexamic 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 Tranexemic 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

Fls 6292
Proc. Nº 023/2023
Ass

Blaü FARMACÊUTICA

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 hematoencefálica 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.

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

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

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 a 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 a ácido tranexâmico injetável, nem administrá-lo 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 Modo de Usar**) 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando sem orientação médica ou do 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 a ácido tranexâmico injetável, nem administrá-lo 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
O ácido tranexâmico deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

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

Fls 6293
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Blaü FARMACÊUTICA

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Depois da embalagem aberta, as ampolas restantes podem ser utilizadas durante seu prazo de validade, desde que mantidos todos os cuidados de conservação e não apresente alteração de seu aspecto.

Características físicas e organolépticas
O ácido tranexâmico é uma solução injetável límpida, incolor a levemente amarelada, com odor característico e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
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 IV**	**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.

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.

Fls 6294
Proc. Nº 025/2023
Ass

Blau
FARMACÊUTICA

10. SUPERDOSE
Até o momento, não há relatos de casos de superdose. Entretanto, os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, tonteira, cefaleia, 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.

II) DIZERES LEGAIS
Reg. MS nº 1.1637.0099
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP nº 10.878

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
www.blau.com

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, nº 84
CEP 05566-000 – São Paulo – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800-7016399
sac@blau.com

QUALIDADE Blau

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

7006492-00

Blau FARMACÊUTICA

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**
28/06/2023	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas
10/01/2019	0028439194	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2019	0028439194	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2019	Identificação do Medicamento (atualização de layout)	VPS	Todas
02/06/2016	1857874168	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	1857874168	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	Dizeres Legais	VPS	Todas

Fls. 6295
Proc. Nº 025/2023
Ass.

25/03/2015	0267454158	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	0267454158	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	Todos	VP/VPS	Todas

Fls 6296
Proc. Nº 0267454158
Ass

Blaü
FARMACÊUTICA

Fls 6297
Proc. Nº 023/2023
Ass

6298
Fls
Hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

Adren
(epinefrina)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

1 mg/mL

hipolabor
Fls 6299
Proc. Nº 023/2023
Ass

Adren
epinefrina

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:
1 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO · USO I.M. / I.V. / S.C

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
epinefrina..... 1 mg
Veículo q.s.p..... 1 mL
(metabissulfito de sódio, edetato dissódico, ácido cloridrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O uso da epinefrina encontra-se indicado nas seguintes ocasiões:
- Suporte hemodinâmico em situações de parada cardiorespiratória ou estados de choque;
- Reações de anafilaxia ou choque anafilático;
- Crise asmática grave e pouco responsiva as medidas terapêuticas habituais;
- Controle de pequenas hemorragias cutâneas;
- Em associação aos anestésicos locais, de forma a promover incremento na duração do efeito analgésico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A epinefrina subcutânea em solução 1:1000 é efetiva na reversão da crise asmática aguda grave, segundo evidenciaram Lin *et al.* Os investigadores compararam os resultados obtidos com o uso parenteral da epinefrina ou a administração de terbutalina pela nebulização no desfecho da crise asmática que atinge crianças. O grupo de crianças que recebeu epinefrina 0,01 mL/Kg na apresentação 1:1000 cursou com melhores valores da saturação de oxigênio ($p < 0,001$) e de volume expiratório forçado de primeiro segundo ($p = 0,027$) em relação aos que receberam terbutalina.
Kito *et al* realizaram um estudo com oitenta pacientes, estado físico ASA I ou ASA II, que iriam realizar cirurgia urológica ou ginecológica. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de acordo com a mistura das drogas injetadas. Todos os grupos receberam 60 mg de lidocaína hiperbárica em 7,5% de solução de dextrose com as seguintes associações: grupo A (controle) - 0,6 mL de solução isotônica de cloreto de sódio; grupo B - epinefrina (1:1000) 0,2 mL (0,2 mg) + solução isotônica de cloreto de sódio 0,4 mL; grupo C - epinefrina 0,4 mL (0,4 mg) + solução isotônica de cloreto de sódio 0,2 mL e grupo D - epinefrina 0,6 mL (0,6 mg). A adição de epinefrina (Grupos B, C, e D) prolongou o tempo para a regressão do nível analgésico para com os do grupo A ($P < 0,05$), com maior prolongamento observado no grupo D. O uso do fármaco na solução 1:1000 em associação com o anestésico lidocaína resulta em maior duração do efeito analgésico, sendo este tempo dependente diretamente da dose de epinefrina empregada. Assim, a epinefrina possibilita a postergação da ação analgésica dos anestésicos aplicados nos segmentos lombossacro e torácico da coluna vertebral.

Referências bibliográficas
Kito K, Kato H, Shibata M, Adachi T, Nakao S, Mori K. The effect of varied doses of epinephrine on duration of lidocaine spinal anesthesia in the thoracic an lumbosacral dermatomes. AnesthAnalg. 1998 May; 86 (5):1018 - 22.
Lin YZ, Hsieh KH, Chang LF, Chu CY. Terbutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children. PediatrAllergyImmunol. 1996 May; 7 (2): 95 - 9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
A ação da epinefrina assim como as demais substâncias simpatomiméticas, correlaciona-se principalmente ao receptor ao qual se interage. Após a ocorrência dessa interação, há uma alteração da permeabilidade da membrana celular, desencadeando uma série de reações intracelulares, na dependência do tipo de receptor e tecido envolvido com o local onde se deu a ligação.
Especificamente, a epinefrina interage-se com os receptores α e β, assim como com alguns de seus subtipos. Esses receptores localizam-se nas terminações nervosas pré-sinápticas e em algumas pós-sinápticas. Essas terminações podem sem observadas perifericamente, no tecido vascular e adiposo, assim como no coração, pulmões, plaquetas, leucócitos, rins, entre outros.
Existem dois subtipos de receptores α-adrenérgicos (α1 e α2, sendo esses subdivididos em outros três subtipos) e três subtipos de receptores β-adrenérgicos (β1, β2 e β3). Ao serem ativados, observam-se os seguintes principais eventos:
- α1 – adrenérgico: vasoconstrição, relaxamento da musculatura do trato gastrintestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática.
- α2 – adrenérgico: inibição da liberação de determinados transmissores (como a norepinefrina e a acetilcolina pelo sistema nervoso autônomo), agregação plaquetária, contração da musculatura lisa vascular, inibição da liberação de insulina.

hipolabor
Fls 6300
Proc. Nº 023/2023
Ass

- β1 – adrenérgico: aumento da contração da musculatura miocárdica e da frequência cardíaca.
- β2 – adrenérgico: dilatação brônquica, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremor.
- β3 – adrenérgico: lipólise.

Propriedades farmacocinéticas

Por via subcutânea, a epinefrina apresenta uma absorção lenta, em decorrência da vasoconstrição local. Contudo, pela via intramuscular, sua absorção se dá de forma mais rápida, tendo em vista a maior vascularização.

A epinefrina atravessa pouco a barreira hematoencefálica, pois possui baixa lipossolubilidade, apresentando, portanto, poucos efeitos no encéfalo. Não obstante, a epinefrina é capaz de atravessar a barreira placentária e afetar a circulação fetal.

A epinefrina é rapidamente metabolizada e inativada por processos que incluem difusão e degradação enzimática, tanto no fígado, quanto nos tecidos em que atua nos sítios de sua utilização neuronal.

É degradada pelas enzimas catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoamino oxidase (MAO), presentes em grande quantidade no fígado. De forma geral, a epinefrina é convertida em metanefrina, através de uma reação de metilação promovida pela COMT e, posteriormente, sofre um processo de oxidação, desempenhado pela MAO, gerando o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (ácido vanilmandélico – VMA) ou então é convertido, também por essa enzima, em ácido 3,4-dihidroximandélico. Este último ácido pode ser novamente metilado pela COMT e transformado, mais uma vez, em 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.

Os produtos da conversão da epinefrina são eliminados principalmente pela urina em indivíduos normais. Entretanto, na presença de situações patológicas como o feocromocitoma (um tumor da medula adrenal produtos de catecolaminas), pode-se observar uma elevada concentração desses metabólitos, como também de epinefrina e norepinefrina.

O tempo de meia-vida da epinefrina é extremamente curto (cerca de 1 minuto).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A epinefrina é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

A epinefrina é normalmente utilizada em situações de emergência. Nesses casos, qualquer contraindicação é relativa.

Não se deve administrar epinefrina em pacientes que estão sob tratamento com beta-bloqueadores em virtude do potencial elevado de desenvolvimento de hipertensão severa e hemorragia cerebral.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não é recomendada durante o trabalho de parto, em vista da possibilidade de retardar a segunda fase.

Em pacientes portadores de asma brônquica de longa duração, o uso da epinefrina deve ser feito com cautela, visto que nesses pacientes, o enfisema pulmonar subjacente pode proporcionar o surgimento de uma cardiopatia degenerativa. Nessa situação, o uso de epinefrina pode favorecer o surgimento de arritmias cardíacas muitas vezes fatais.

Pacientes que possuem angina devem receber, em caso de extrema necessidade, a epinefrina com muita precaução. O uso dessa substância nesses indivíduos pode provocar piora da dor anginosa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A epinefrina apresenta atuação em receptores α e β adrenérgicos de forma direta, consequentemente, podem existir interações com outros medicamentos que tambem agem sobre esses receptores.

Ressalva importante deve ser dada em pacientes que estão em uso de beta-bloqueadores. A administração de epinefrina, nesses casos, poderá ocasionar uma hipertensão severa e até mesmo hemorragia cerebral, visto que as ações desse hormônio sobre os receptores α1-adrenérgicos não são inibidas.

Não se deve administrar a epinefrina em conjunto, na mesma via, com bicarbonato, em virtude da instabilidade da droga em soluções alcalinas.

É comumente feita a associação de anestésicos locais com a epinefrina para maior potencialização anestésica. Contudo, caso tenha ocorrido o uso prévio de cocaína, a epinefrina não deverá ser administrada, em decorrência da maior probabilidade de ocorrer arritmias cardíacas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.

Características organolépticas: solução incolor a levemente amarelada. Odor característico.

Prazo de Validade: 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

A epinefrina apresenta-se compatível e estável por 24 horas quando diluída em solução de glicose a 5% e solução de cloreto de sódio 0,9%, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C. Proteger da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A epinefrina solução injetável pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intravenosa, sendo, neste último caso, aplicada de forma lenta e diluída (1 para 10.000 ou 1 para 100.000).

Fls 6301
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

Choque Anafilático

O uso da epinefrina no choque anafilático é sugerido na dose de 0,5 mL de uma solução de 1/1000 (500 µg) por via intramuscular, sendo repetida a cada 5 minutos quando necessário.

Para crianças, as doses consideradas para administração dependem da idade e peso. Entretanto, valores de 10 µg/kg intramuscular são usualmente prescritos, sem muitos eventos adversos. Recomenda-se a administração de 50 µg para crianças com menos de 6 meses de idade; de 120 µg para crianças entre 6 meses e 6 anos de idade; de 250 µg, para aquelas entre 6 e 12 anos.

Ao se observar o peso da criança, uma dose de 150 µg pode ser empregada naquelas entre 15 e 30 kg. Já aquelas com mais de 30 kg, 300 µg apresentam um efeito apreciável e sem muitos danos.

Caso seja feita a administração intravenosa, ressalta-se a importância de que a mesma seja efetuada bem lentamente, a fim de diminuir a possibilidade de vasoespasmos, entre outros transtornos cardiovasculares. Nesses casos, para adulto, a dose é de 500 µg, e para crianças, de 10 µg/kg, dadas através de uma diluição de 1/10.000 em uma velocidade de 1 mL ou menos por minuto.

Suporte Intensivo Cardiovascular

Sugere-se que, para adultos, seja realizada uma dose intravenosa de 1 mg, inicialmente (10 mL de uma solução de 1/10.000). Essa dose poderá ser repetida quantas vezes forem necessárias, respeitando um intervalo mínimo de 2 a 3 minutos durante o processo de ressuscitação cardíaca. Em se tratando de crianças, a dosagem mais uma vez deverá respeitar o peso, sendo sugerida, nessa situação, a injeção de 10 µg/kg por via intravenosa.

Ao ser iniciada a infusão contínua, em especial em situações críticas, como o choque ou pós-parada cardíaca, deve-se acelerar a infusão (para acima de 20 mL/hora) até que surja taquicardia. O aparecimento desse sinal indica que a droga está apresentando efeito. Após isso, deve-se reduzir a infusão para o que foi inicialmente previsto.

Deve-se dar preferência a bomba de seringa para realizar a infusão venosa. Os rolos ou pulsos da bomba de infusão poderão induzir irregularidade na velocidade a qual a epinefrina é infundida, produzindo instabilidade da mesma.

Exacerbação Aguda da Asma

Em virtude de sua capacidade de provocar broncodilatação, a epinefrina consiste em um excelente recurso em caso de exacerbação aguda de asma. Nessa situação, ela poderá ser administrada na forma intramuscular ou subcutânea. Não obstante essa possibilidade de uso deve-se ressaltar que os β2 agonistas, como o salbutamol, apresentam propriedades de aliviar o broncoespasmo de uma maneira superior a epinefrina e com menos efeitos cardiovasculares, comparativamente a esta última. Todavia, quando a epinefrina for a opção disponível, deverá ser utilizada, no caso de adultos, na dose de 0,3 a 0,5 mL de solução aquosa de 1/1000 (300 a 500 µg), de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas.

Adjuvante aos Anestésicos Locais

A epinefrina permite que ocorra uma lenta difusão do anestésico, limitando, portanto, a sua dissipação e, com isso, prolongando seu efeito. Essa utilização, quando bem empregada, apresenta pouca toxicidade. A concentração de epinefrina empregada com anestésicos locais geralmente é na ordem de 1/200.000 (5 µg/mL). Entretanto, uma observação importante deve ser feita: a epinefrina não pode ser empregada na anestesia de dígitos, orelhas, nariz, pênis ou bolsa escrotal, devido ao fato de ter um potencial efeito isquêmico e poder ocasionar necrose tecidual. Para procedimentos dentários, pode-se empregar a diluição de 1/80.000 ou superior (12,5 µg/mL).

Hemorragia

Para a contenção de um processo hemorrágico superficial, a epinefrina é uma medicação que pode ser empregada. Nessa situação, ela promove a vasoconstrição de arteríolas e capilares que podem estar causando o sangramento. A apresentação aquosa na diluição de 1/1000 é a normalmente utilizada embebida em algodão ou gaze ou mesmo na forma de *spray*. No entanto, ela não é capaz de interromper definitivamente o sangramento interno.

Modo de usar

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de Adren 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.

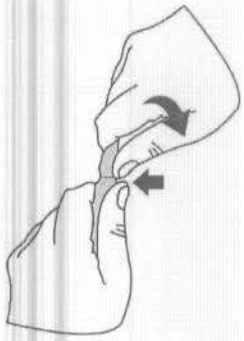
No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste 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.

6302
Fls
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass



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

Situações como ansiedade, tremores, cefaleia, palpitação, taquicardia (muitas vezes seguida de dor anginosa), arritmias (extra-sístoles, taquicardia ventricular ou supraventricular), hipersalivação, hiperglicemia, fraqueza, zumbido, sudorese excessiva, dispneia e frio nas extremidades corporais podem ocorrer, mesmo em baixas doses.

A epinefrina não atravessa a barreira hemato-encefálica. Contudo, seus efeitos centrais podem ser observados como consequência aos efeitos periféricos. Altas doses administradas (superdosagem) podem provocar arritmias cardíacas graves, um súbito aumento da pressão arterial, sendo inclusive capaz de produzir hemorragia cerebral, edema pulmonar, isquemia de extremidade, esplâncnica e renal. Esses eventos adversos também podem ser observados mesmo em doses habitualmente utilizadas.

A capacidade vasoconstritora da epinefrina faz com que ela seja um potente causador de isquemia e, em consequência, de gangrena, especialmente se administrada em extremidades como dígitos, nariz, orelha e pênis. O extravasamento da epinefrina infundida pode provocar necrose tecidual. A aplicação de injeção de fentolamina pode ser útil na reversão da vasoconstrição provocada pela injeção inadvertida de epinefrina nas extremidades.

Após manobras de reanimação, pode-se observar a presença de taquicardia e hipertensão grave, especialmente quando foram utilizadas mega-doses (de 0,01 mg/kg a 0,1 mg/kg) da solução não diluida. O emprego da epinefrina nessa dosagem não é mais empregado atualmente, a não ser em casos refratários, nos casos associados ao choque séptico grave, choque anafilático avançado e quando a pressão intra-arterial (PIA) estiver sendo monitorada durante a parada (CTI, anestesia) e está em níveis inferiores a 20 - 30 mmHg.

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

10. SUPERDOSE

O tratamento dos casos de superdosagem é apenas suportivo, em virtude da curta meia-vida da epinefrina.

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

DIZERES LEGAIS

MS:1.1343.0001
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

Essa bula foi aprovada pela Anvisa em 01/06/2023.

Rev.12

hipolabor
Fls 6303
Proc. Nº 0231/2023
Ass.

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**
13/07/2012	0582021/12-9	PETIÇÃO MANUAL 1808 – SIMILAR – Notificação da alteração de bula	NA	NA	NA	NA	Correção de dados e complementação de informações pertinentes.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
15/02/2013	0112423/13-4	PETIÇÃO MANUAL 1808 – SIMILAR – Notificação da alteração de bula	NA	NA	NA	NA	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
07/07/16	2041001/16-8	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
15/03/18	0199434/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
31/08/2018	0854942/18-7	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Composição	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL
15/04/2021	1443113/21-1	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	4433837/20-6	Mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas em solução	09/04/2021	- Composição; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Reações adversas.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL

01/06/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	1mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1mL

Fls 6305
Proc. Nº 0427/2023
Ass

Fls 6306
Proc. Nº 025/2023
Ass

Água para injetáveis

Samtec Biotecnologia Ltda

Solução Injetável

Fls 6307
Proc. Nº 025/2023
Ass

ÁGUA PARA INJETÁVEIS

NOME DO PRODUTO
ÁGUA PARA INJETÁVEIS

APRESENTAÇÕES
Solução injetável, límpida e hipotônica, estéril e apirogênica.
Apresentações: Caixa com 50, 100 ou 200 ampolas de polietileno com 5,10 ou 20 mL

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
água para injetáveis q.s.p. 1mL
pH ..... 5,0 a 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 intravenosa.

3. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A 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, idosos e 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 armazenado em temperatura ambiente (15oC a 30oC)

Prazo de Validade: 24 meses após a data de fabricação

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

Fls 6308
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

Líquido límpido, hipotônico, estéril e apirogênico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

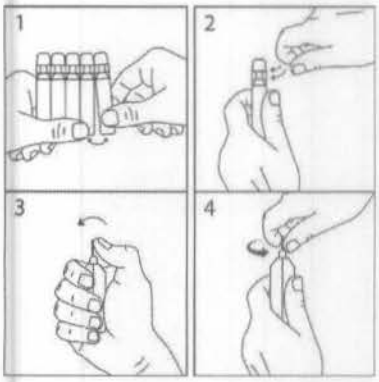
6. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

Instruções para manipulação das ampolas plásticas



Destaque e abertura das ampolas:

1 – Destaque a ampola separando-a da cartela iniciando pela base (figura 1).

2 – Dê leves batidas na parte superior da ampola para remover qualquer porção de líquido alojada em seu bico (figura 2).

3 - Com uma das mãos, segure firmemente a ampola o mais próximo possível do dispositivo twist-off (pescoço) e com o polegar empurrar o dispositivo twist-off à frente (figura 3).

ATENÇÃO: Não pressione o dedo próximo a linha de corte para evitar contato do mesmo com o gargalo da ampola.

4 - Gire o dispositivo twist-off para um ou ambos os lados ocasionando a abertura da ampola (figura 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 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.

8. SUPERDOSE

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

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

Fls 6309
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
M.S. nº - 1.5592.0002
Responsável Técnico: Alessandra Scopinho Pagliotto CRF-SP n° 19.869

Fabricado por:
Samtec Biotecnologia Ltda.
Rua Gal. Augusto Soares dos Santos, 465 – Parque Industrial Lagoinha
Ribeirão Preto – SP – CEP: 14.095-240

Registrado por:
Samtec Biotecnologia Ltda.
Rua Gal. Augusto Soares dos Santos, 465 – Parque Industrial Lagoinha
Ribeirão Preto – SP – CEP: 14.095-240

SAC (16) 3965-1416 – sac@samtec.com.br – www.samtec.com.br

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/08/2016 (IN no. 9)

FRESENIUS KABI

Fls 6310
Proc. Nº 025/2023
Ass

sulfato de amicacina

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

500 mg/2 mL

FRESENIUS KABI

Fls 6311
Proc. Nº 025/2023
Ass

sulfato de amicacina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: sulfato de amicacina

APRESENTAÇÕES
Solução injetável

sulfato de amicacina 500 mg/2 mL: caixa 50 ampolas de vidro transparente com 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

sulfato de amicacina 500 mg/2 mL
Cada ampola com 2 mL contém 500 mg de sulfato de amicacina.
Cada mL da solução contém 333,74 mg de sulfato de amicacina equivalente a 250 mg de amicacina base.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
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-operatória (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 micro-organismos 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 o medicamento, deverá ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade, gravidade da infecção, resposta do paciente e nas considerações adicionais contidas no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.
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 por estafilococos 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 microorganismos 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*)

Fls 6312
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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 químicas: 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 administração intramuscular. Em voluntários adultos normais, os picos médios de concentração no soro são cerca de 12, 16 e 21 µg/mL uma hora após administração intramuscular de 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) e 500 mg (7,5 mg/kg) em doses únicas, respectivamente. Na décima hora após a administração, os níveis séricos são cerca de 0,3 µg/mL; 1,2µg/mL e 2,1µg/mL, respectivamente.
Não foram observadas evidências de acúmulo do fármaco 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 563 µg/mL após uma dose de 250mg, 697µg/mL após uma dose de 375 mg e 832 µg/mL após uma dose de 500 mg.
Estudos com recém-nascidos de pesos variados (menos de 1,5 kg, de 1,5 a 2,0 kg e mais de 2,0 kg) 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 500 mg (7,5mg/kg) administradas por infusão intravenosa por um período de 30 minutos, resultaram num pico médio de concentração no soro de 38 µg/mL ao final da infusão e níveis de 24 µg/mL, 18µg/mL e 0,75 µg/mL aos 30 minutos, 1 hora e 10 horas após a infusão, respectivamente. 84% da dose administrada foram excretadas na urina em 9 horas e 94% em 24 horas.
Não houve acúmulo do fármaco em adultos normais após infusões repetidas de 7,5 mg/kg a cada 12 horas, sendo as mesmas bem toleradas.
A administração de doses únicas de 15 mg/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 77 µg/mL e níveis de 47 µg/mL e 1 µg/mL em 1 hora e 12 horas, respectivamente, após a infusão.
Um pico de concentração médio de 55 µg/mL após uma infusão de 30 minutos de 15 mg/kg é observado em pacientes idosos (clearance de creatinina médio de 64 mL/min), com concentrações séricas de 5,4 µg/mL em 12 horas e 1,3 µg/mL em 24 horas após a infusão. Em estudos de dose múltipla, não houve acúmulo do fármaco em pacientes com função renal normal recebendo doses únicas diárias de 15 a 20 mg/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 100 mL/min e o clearance renal é de 94 mL/min em indivíduos com função renal normal.
A amicacina é excretada fundamentalmente através de filtração glomerular. Pacientes com alteração da função renal ou com pressão de filtração glomerular diminuída excretam o fármaco muito mais lentamente (efetivamente prolongando à 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 do medicamento, 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 a 3,7 horas, respectivamente.

Fls 6313
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sulfato de amicacina é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à amicacina ou a qualquer outro componente da formulação; sulfato de amicacina pode ser contraindicado em pacientes com história de reações tóxicas graves ou hipersensibilidade a outros aminoglicosídeos devido à conhecida sensibilidade cruzada dos pacientes a fármacos 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 pré-existentes 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 sérica 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 possam alertar para a toxicidade do 8º par durante o tratamento, vindo a apresentar surdez bilateral parcial ou total irreversível após a interrupção do medicamento. 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 do fármaco, 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 renais 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. O medicamento deverá ser suspenso 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 outros medicamentos 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 estes fármacos também podem causar ototoxicidade. A administração intravenosa de diuréticos aumenta as concentrações de antibiótico no soro e nos tecidos, aumentando a toxicidade dos aminoglicosídeos.

Sulfato de amicacina contém metabissulfito 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.

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 à 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.

Fls 6314
FRESENIUS KABI
Proc. Nº 025/2023
Ass.

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 amicacina em concomitância com drogas anestésicas ou bloqueadoras neuromusculares. Se ocorrer bloqueio, este pode ser revertido por sais de cálcio.
Aminoglicosídeos devem ser usados com cuidado em pacientes com distúrbios musculares, tais como miastenia gravis ou parkinsonismo, já que estes medicamentos 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 micro-organismos não sensíveis. Se isto ocorrer, deve ser instituída terapêutica adequada.
Associação in vitro de antibióticos aminoglicosídeos e betalactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) pode resultar em uma inativação mútua significativa. Pode ocorrer redução da atividade no soro quando se administra um aminoglicosídeo e uma penicilina por diferentes vias. A inativação de aminoglicosídeos é clinicamente significativa apenas em pacientes com graves alterações da função renal. Esta inativação pode-se 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: aminoglicosídeos podem causar danos ao feto quando administrados a mulheres grávidas. 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 este medicamento for prescrito durante a gravidez, deve-se alertar a paciente quanto aos riscos potenciais sobre o feto.
Não se sabe se o fármaco é excretado no leite materno. Como regra geral, a amamentação não deverá ser feita enquanto a paciente estiver fazendo uso da medicação, uma vez que muitos fármacos são excretados 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 em um aumento da meia-vida sérica destes medicamentos.

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, vancomicina, bem como o uso de alguns diuréticos potentes, como furosemida, ácido etacrínico, mercuriais e manitol. Alguns diuréticos causam otoxicidade 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 medicamentos anestésicos 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

Sulfato de amicacina deve ser armazenado em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C 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.
Após diluição, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas.
Sulfato de amicacina, sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Fls 6315
FRESENIUS KABI
23/2023

Sulfato de amicacina apresenta-se como uma solução estéril, límpida e incolor. Após diluição, a solução apresenta-se límpida e incolor.
No preparo e administração de soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto à desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção individual e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "COMPOSIÇÃO", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.
Sulfato de amicacina pode ser administrado por via intramuscular e intravenosa.

Preparação das soluções para administração intravenosa
A solução para uso intravenoso é preparada adicionando-se a dose desejada em 100 ou 200 mL de solução estéril, como solução de cloreto de sódio 0,9%, solução de glicose 5% ou solução de ringer lactato.
Nos adultos a administração é feita durante um período de 30 a 60 minutos. A dose total diária não deve exceder 15 mg/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. Amicacina não deve ser pré-misturada com outros fármacos 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 recipiente e a solução permitirem.
Os antibióticos aminoglicosídeos não devem ser pré-misturados com outros fármacos (qualquer que seja a via de administração), mas sim administrados separadamente.
Devido aos riscos de toxicidade dos aminoglicosídeos, não se recomendam doses fixas para o tratamento, mas doses baseadas no peso corpóreo. É fundamental que o cálculo da posologia se ajuste às necessidades de cada paciente.
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 do fármaco. 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 35 µg/mL e concentrações mínimas (um pouco antes da próxima dose) acima de 10 µg/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 35 µg/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 15 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 tomadas em intervalos regulares, ou seja, 7,5 mg/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 7,5 mg/kg a cada 12 horas. Recém-nascidos devem receber uma dose de ataque de 10 mg/kg seguida de 7,5 mg/kg a cada 12 horas.
Crianças e lactentes com mais de 2 semanas devem receber 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 5 mg/kg a cada 8 horas.
Dose única diária: alternativamente, em pacientes com função renal refletida por um clearance de creatinina ≥ 50 mL/min, uma dose única intravenosa diária de 15 mg/kg em adultos ou 20 mg/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. A ampola contendo a solução de 50 mg/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 do medicamento não deverá exceder 15 a 20 mg/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 renais, vestibular e auditiva.
Com a dosagem recomendada, casos de infecção não complicada causadas por micro-organismos sensíveis à amicacina geralmente respondem após 24 a 48 horas. Se não ocorrer melhora clínica em 3 a 5 dias, o tratamento deve ser

6316
FRESENIUS KABI
PROC. Nº 25351.
2023

interrompido e refeitos os testes de sensibilidade ao antibiótico. O fracasso do tratamento pode ser devido à resistência do micro-organismo 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 500 mg divididas em 2 tomadas (250 mg duas vezes ao dia) ou em uma só tomada, durante 7 a 10 dias.
Administração para pacientes com disfunção renal: em pacientes com deficiência renal representada por clearance de creatinina < 50 mL/min, a administração da dose diária total de amicacina em doses únicas diárias 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 se baseiam 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 com o paciente estabilizado, o intervalo em horas para a administração de doses normais (i.e.: para pacientes com função renal normal em um esquema posológico de duas vezes ao dia, 7,5 mg/kg), será obtido multiplicando-se o valor da creatinina sérica por 9. Assim, um paciente com creatinina sérica de 2 mg/100 mL receberá a dose única recomendada de 7,5 mg/kg a cada 18 horas.
Doses reduzidas a intervalos fixos entre as doses: quando a função renal 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 7,5 mg/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:

$$\frac{\text{(CC = clearance de creatinina)}}{\text{CC normal em mL/min}}$$

(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 outros medicamentos nefrotóxicas ou ototóxicas e naqueles tratados por períodos de tempo e/ou doses maiores do que os recomendados.
Neurotoxicidade/ototoxicidade: o efeito tóxico no 8° 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 do medicamento. Como esperado com qualquer outro aminoglicosídeo, houve relatos de nefropatia tóxica e insuficiência renal aguda no período de pós-comercialização.
Outros: raramente observou-se 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Fls 6317
Proc. Nº 025[illegible]/2023
Ass

FRESENIUS KABI

10. SUPERDOSE

No caso de superdose ou reação tóxica, a diálise peritoneal ou hemodiálise são utilizadas como auxílio 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 transfusão exsanguínea.

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

Registro MS 1.0041.0217

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis-GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME – 20001216V04

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/02/2022	-----	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VP	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
							APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VPS	250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
13/04/2021	1408883/21-5	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	10/09/2020	3075744/20-4	1959 GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (incorporação de empresa)	14/12/2020	DIZERES LEGAIS	VP	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
26/01/2018	0063988/18-5	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Renotificação – Disponibilização no Bulário ANVISA	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 6318
Proc. Nº 0231/2023
Ass

FRESENIUS KABI

30/06/2017	1330123/17-3	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS E EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
29/10/2015	0950902/15-0	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
06/04/2015	0296751/15-1	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML
12/12/2014	1117202/14-9	10452 - Genérico Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 125MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 6319
Proc. Nº 25351.[illegible]/2023

FRESENIUS KABI

02/09/2013	0731914/13-2	10459 - Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	50MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 125MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML 250MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2ML

Fls 6320
Proc. Nº 0251/2023
Ass

Fls 6321
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

ATROFARMA

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

0,25 mg/mL

Fls 6322
Proc. Nº 0423/2023
Farmace

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ATROFARMA
sulfato de atropina monoidratada

APRESENTAÇÕES
Solução injetável na concentração de 0,25 mg/mL
Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1 mL
Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1 mL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, SUBCUTÂNEO, INTRAÓSSEO E ENDOTRAQUEAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
sulfato de atropina monoidratada (equivalente a 0,25 mg de sulfato de atropina).....0,2566 mg
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis).....1 mL

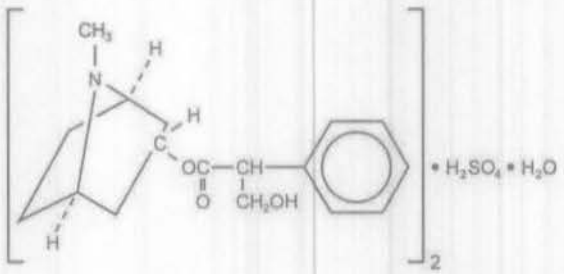
II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Atrofarma é indicado para o bloqueio temporário de efeitos muscarínicos graves ou potencialmente letais, por exemplo, como um antisialogogo, um agente antivagal, um antídoto para intoxicação por organofosforados, carbamatos ou cogumelos muscarínicos, e para tratar bradicardia sintomática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A atropina é eficaz como pré-anestesia por inibir as secreções e ressecar as vias respiratórias e as mucosas reduzindo também a secreção gástrica. A secreção durante as fases cefálicas e de jejum é reduzida acentuadamente por esse fármaco[1,2].
Possui eficácia na alteração da frequência cardíaca sendo considerada como o tratamento inicial em pacientes com infarto agudo do miocárdio, restabelecendo a frequência cardíaca em um nível suficiente para manter um status hemodinâmico apropriado[3].
A atropina em doses suficientes antagoniza efetivamente as ações nos locais de ligação dos receptores muscarínicos, sendo eficaz como antídoto na intoxicação por inseticidas organofosforados[3,4].

Referências:
1. Souza, J. A.; Souza, J.; Fahl, A. A. Redução do fluxo salivar em cirurgia buco-maxilo-facial / Reduction of salivation in bucomaxilofacial surgery, RGO (Porto Alegre); 1989; 37(2):87-90.
2. Gallimore D. Understanding the drugs used during cardiac arrest response. Nurs Times; 2006;102(23):24-6.
3. Balali-mood, M.; Shariat, M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute presticide poisoning on the effects of oximes. J Physiol Paris. 1998; 92(5-6):375-8.
4. Joan, H. B.; Palmer, T. Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos. c.7, p.119-131. apud Hardman, J. G.; Limbird L. E.; Gilman, A. G.; Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10° ed. RJ, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Características Gerais
O sulfato de atropina, USP, é quimicamente designado 1α H, 5α H-Tropan-3-α-ol (±)-tropato (éster), sulfato (2:1) (sal) monoidrato, (C17H23NO3)2.
H2SO4 · H2O, cristais incolores ou pó branco cristalino muito solúvel em água. Ele possui a seguinte fórmula estrutural:



A atropina, um alcaloide da beladona que ocorre naturalmente, é uma mistura racêmica de partes iguais de d- e l-hioscinamina, cuja atividade se deve quase inteiramente ao isômero levogiro do fármaco.

Mecanismo de ação
A atropina é um agente antimuscarínico, uma vez que antagoniza as ações semelhantes à muscarina da acetilcolina e outros ésteres de colina.
A atropina inibe as ações muscarínicas da acetilcolina nas estruturas inervadas pelos nervos colinérgicos pós-ganglionares e nos músculos lisos que respondem à acetilcolina endógena, mas não são tão inervados. Como com outros agentes antimuscarínicos, a principal ação da atropina é um antagonismo competitivo ou superável, que pode ser superada aumentando a concentração de acetilcolina nos locais receptores do orgão efetor (por exemplo, usando agentes anticolinesterásicos que inibem a destruição enzimática da acetilcolina). Os

Fls 6323
Proc. Nº 023/2023
Ass

receptores antagonizados pela atropina são as estruturas periféricas que são estimuladas ou inibidas pela muscarina (isto é, glândulas exócrinas e músculo liso e cardíaco). As respostas à estimulação nervosa colinérgica pós-ganglionar também podem ser inibidas pela atropina, mas isso ocorre com menos facilidade do que com respostas a ésteres de colina injetados (exógenos).

Farmacodinâmica
A inibição parassimpática induzida pela atropina pode ser precedida por uma fase transitória da estimulação, especialmente no coração, onde pequenas doses primeiro retardam a frequência antes que a taquicardia característica se desenvolva devido à paralisia do controle vagal. A atropina exerce um efeito mais potente e prolongado no coração, intestino e músculo brônquico do que a escopolamina, mas sua ação na íris, corpo ciliar e certas glândulas secretoras é mais fraca do que a da escopolamina. Diferentemente da última, a atropina em doses clínicas não deprime o sistema nervoso central, mas pode estimular a medula e os centros cerebrais superiores.
Embora uma excitação vagal leve ocorra, a frequência respiratória aumentada e (às vezes) a profundidade aumentada da respiração roduzida pela atropina são mais provavelmente o resultado da dilatação bronquiolar.
Consequentemente, a atropina é um estimulante respiratório não confiável e doses grandes ou repetidas podem deprimir a respiração. Doses adequadas de atropina abolem vários tipos de desaceleração cardíaca reflexa vagal ou assistolia. O fármaco também previne ou abole bradicardia ou assistolia produzidas pela injeção de ésteres de colina, agentes anticolinesterásicos ou outras drogas parassimpaticomiméticas, e parada cardíaca produzida pela estimulação do vago. A atropina também pode diminuir o grau de bloqueio parcial do coração quando a atividade vagal é um fator etiológico. Em alguns pacientes com bloqueio cardíaco completo, a frequência idioventricular pode ser acelerada pela atropina; em outros, a frequência é estabilizada. Ocasionalmente, uma dose grande pode causar bloqueio atrioventricular (A-V) e ritmo nodal.
A atropina em doses clínicas neutraliza a dilatação periférica e a diminuição abrupta da pressão arterial produzida por ésteres de colina. No entanto, quando administrada isoladamente, a atropina não exerce um efeito marcante ou uniforme nos vasos sanguíneos ou na pressão sanguínea.
Doses sistêmicas elevam levemente as pressões sistólica e diastólica mais baixa e podem produzir hipotensão postural significativa. Essas doses também aumentam ligeiramente o débito cardíaco e diminuem a pressão venosa central. Ocasionalmente, doses terapêuticas dilatam os vasos sanguíneos cutâneos, especialmente na área de "blush" (rubor de atropina), e podem causar "febre" por atropina devido à supressão da atividade da glândula sudorípara em lactentes e crianças pequenas.
Os efeitos da atropina intravenosa sobre a frequência cardíaca (frequência cardíaca máxima) e fluxo salivar (fluxo mínimo) após a administração IV (infusão rápida e constante ao longo de 3 min.) são atrasados em 7 a 8 minutos após a administração da droga e ambos os efeitos são não lineares em relação à quantidade de fármaco no compartimento periférico. Alterações nos níveis plasmáticos de atropina após administração intramuscular (doses de 0,5 a 4 mg) e na frequência cardíaca estão intimamente sobrepostas, mas o curso temporal das alterações nos níveis de atropina e comprometimento comportamental indica que a farmacocinética não é o principal mecanismo limitante de taxa do efeito da atropina no sistema nervoso central.

Farmacocinética
Absorção
Após administração intramuscular, a atropina é absorvida com pico de concentração ocorrendo 30 min após a injeção.
Efeitos do exercício:
O exercício após a administração intramuscular de atropina aumenta significativamente a absorção de atropina devido ao aumento da perfusão no músculo, com um aumento na ASC de aproximadamente 20% e uma Cmáx de aproximadamente 80%.

Distribuição
A atropina é distribuída por todo o corpo. A ligação às proteínas plasmáticas da atropina é de cerca de 44% e saturável no intervalo de concentração de 2 a 20 mcg/mL.

Eliminação
A farmacocinética da atropina é não linear após administração intravenosa de 0,5 a 4 mg. A atropina desaparece do sangue após a injeção com uma meia-vida plasmática de cerca de 2-4 horas. Grande parte do fármaco é destruída pela hidrólise enzimática, particularmente no fígado, com 13% a 50% sendo excretada inalterada na urina.

Metabolismo
Os principais metabólitos da atropina são noratropina, atropina-n-óxido, tropina e ácido trópico. O metabolismo da atropina é inibido por pesticidas organofosforados.

Pacientes pediátricos e geriátricos
A meia-vida de eliminação da atropina é mais do que duplicada em crianças menores de dois anos e em idosos (>65 anos) em comparação com outros grupos etários.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Seu uso é contraindicado em casos de alergia ao medicamento ou a qualquer componente da formulação. Contraindicado em pacientes com asma, glaucoma ou tendência ao glaucoma, adesão entre íris e o cristalino, taquicardia, estado cardiovascular instável em hemorragia aguda, isquemia do miocárdio, enfermidades obstrutivas gastrintestinais e geniturinárias, íleo paralítico, atonia intestinal em pacientes geriátricos ou debilitados, colite ulcerativa severa, megacólon tóxico associado à colite ulcerativa, enfermidades hepáticas e renais severas, miastenia grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAÇÕES
O uso prolongado de antimuscarínicos, por diminuir o fluxo salivar, contribui para o desenvolvimento de cáries, enfermidade periodontal e candidíase oral.
Pode ocorrer um rápido aumento de temperatura, principalmente em crianças e em áreas com temperatura elevada, devido à diminuição da sudorese.

Fls 6324
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não se recomenda o uso do medicamento na presença de diarreia que pode ser o sinal inicial de uma obstrução intestinal incompleta. Podem ocorrer alterações psicóticas em indivíduos sensíveis, especialmente em pacientes geriátricos, com sintomas decorrentes de alterações no Sistema Nervoso Central. Usar com cautela na úlcera gástrica devido a um possível retardamento no esvaziamento gástrico. Atrofarma deve ser administrado somente por profissionais experientes em locais que possuam prontidão para emergências.

Tolerância
Com o uso contínuo e/ou de pequenas doses pode se desenvolver tolerância, diminuindo algumas das reações adversas, mas reduzindo, também, a eficácia do medicamento.

Dependência
Não há dados que indiquem que a atropina, por qualquer via de administração, cause dependência física ao nível do sistema nervoso central ou dependência psíquica, contudo, a interrupção abrupta dos antimuscarínicos pode produzir sintomas semelhantes aos de uma síndrome de abstinência, o que é indicativo de dependência física, a nível periférico.

Uso durante a gravidez
A atropina rapidamente atravessa a barreira placentária, e entra na circulação fetal, mas não é encontrada no líquido amniótico. O médico deve estar atento na ocorrência de gravidez durante a vigência do tratamento ou após o seu término. A atropina deverá ser usada em mulheres grávidas somente se necessário e sob estreita supervisão médica.

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

Uso durante a amamentação
Atrofarma é excretado pelo leite materno, não se recomenda amamentação no período da utilização do medicamento. O médico deve estar atento a reações alérgicas ou a outra alteração no bebê.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas
Pode ocorrer sonolência, tontura e visão distorcida. Os pacientes devem ser alertados para redobrar os cuidados ao dirigir ou ao executarem atividades potencialmente perigosas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Uso em crianças: Crianças pequenas são extremamente sensíveis aos efeitos adversos da atropina, doses moderadas podem causar febre atropínica. A dose de cerca de 10 mg pode ser letal em crianças. O seu uso nestes pacientes deve ser acompanhado de estreita vigilância.
A segurança em crianças e neonatos não está completamente elucidada. Deve-se estar atento quanto a qualquer alteração que a criança possa apresentar.
Uso em idosos: Utilizar com cautela em pacientes idosos, devido a maior sensibilidade destes aos efeitos adversos do medicamento. Pode ocorrer precipitação de glaucoma não diagnosticado, excitação, agitação, sonolência ou confusão.
Outros grupos de risco: Pode ser necessária redução nas dosagens em pacientes de olhos claros, geriátricos, com síndrome de Down, lesão cerebral e paralisia espástica, devido à possibilidade de exacerbação dos efeitos da atropina, com consequente aumento das reações adversas.
Recomenda-se a monitorização da pressão ocular em tratamentos prolongados.

Hipersensibilidade
A atropina pode causar anafilaxia.

Agravamento da cardiopatia isquêmica
Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a dose total deve ser restrita a 2 a 3 mg (máximo 0,03 a 0,04 mg/Kg) para evitar taquicardia induzida por atropina, aumento da demanda miocárdica de oxigênio e potencial para piorar a isquemia cardíaca ou aumentar o tamanho do infarto.

Glaucoma agudo
A atropina pode precipitar o glaucoma agudo.

Obstrução pilórica
A atropina pode converter estenose pilórica orgânica parcial em obstrução completa.

Retenção urinária completa
A atropina pode levar à retenção urinária completa em pacientes com hipertrofia prostática.

Tampões viscerais
A atropina pode causar espessamento das secreções brônquicas e formação de tampões viscerais em pacientes com doença pulmonar crônica.

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Gravidez
Mulheres grávidas
A atropina atravessa facilmente a barreira placentária e entra na circulação fetal, mas não é encontrada no líquido amniótico.

Resumo de risco

Fls 6325
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Dados disponíveis limitados com o uso de injeção de sulfato de atropina em mulheres grávidas são insuficientes para informar um risco associado ao medicamento de desfechos adversos no desenvolvimento (vide item "**Dados**"). Existem riscos para a mãe e o feto associados a eventos muscarínicos graves ou de risco à vida não tratados (vide item "**Considerações Clínicas**"). Estudos de reprodução animal não foram realizados com injeção de sulfato de atropina.
O risco estimado adjacente de grandes defeitos congênitos e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gravidezes têm um risco subjacente de defeitos congênitos, perda ou outros desfechos adversos.

Considerações clínicas
Risco materno e/ou embrionário/fetal associado à doença
Eventos muscarínicos graves ou de risco à vida, como intoxicação aguda por organofosforados e bradicardia sintomática, são emergências médicas na gravidez, que podem ser fatais se não forem tratados. A terapia de suporte à vida da gestante não deve ser suspensa devido a potenciais preocupações quanto aos efeitos da atropina sobre o feto.

Dados em humanos
Não há estudos adequados e bem controlados disponíveis sobre o uso da atropina em mulheres grávidas. Em um estudo de coorte de 401 gestações no primeiro trimestre e 797 gestações no segundo ou terceiro trimestres, o uso da atropina não foi associado a um risco aumentado de malformação congênita. Em um estudo de vigilância, 381 recém-nascidos foram expostos à atropina durante o primeiro trimestre; 18 grandes defeitos congênitos foram observados quando 16 eram esperados. Nenhum padrão específico de defeito congênito grave foi identificado. Em outro estudo de vigilância de 50 gestações no primeiro trimestre, o uso da atropina não foi associado a um risco aumentado de malformações. As limitações metodológicas desses estudos observacionais, incluindo a incapacidade de controlar a dosagem e o tempo de exposição à atropina, a doença materna subjacente ou o uso concomitante de medicamentos maternos, não podem estabelecer ou excluir definitivamente qualquer risco associado ao medicamento durante a gravidez.

Lactação
Lactantes
Traços são encontrados em várias secreções, incluindo o leite.

Resumo de risco
Quantidades vestigiais de atropina foram relatadas no leite humano após ingestão oral. Não existem dados disponíveis sobre os níveis de atropina no leite humano após injeção intravenosa, sobre os efeitos no lactente amamentado ou sobre os efeitos na produção de leite. A falta de dados clínicos durante a lactação impede uma clara determinação do risco da atropina para um lactente durante a lactação.

Considerações clínicas
Minimizando a exposição
A meia-vida de eliminação da atropina é mais do que duplicada em crianças com menos de 2 anos de idade [consulte Farmacologia clínica]. Para minimizar a exposição potencial do lactente à injeção de sulfato de atropina, uma mulher pode bombear e descartar o leite por 24 horas após o uso, antes de retomar a amamentação do bebê.

Uso geriátrico
Uma avaliação da literatura atual não revelou experiência clínica identificando diferenças na resposta entre pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a escolha da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando no limite inferior do intervalo de dosagem, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração subsequente pode intensificar os efeitos dos medicamentos de ação antimuscarínica, como os antidepressivos triciclicos, os IMAO, a amantadina e os anti-histamínicos.
Pode ocorrer interação com o ciclopropano, ocasionando arritmias ventriculares.
A atropina pode diminuir a absorção do cetoconazol; recomenda-se administrar atropina somente após 2 horas, em pacientes que fazem o uso de cetoconazol.
Pode ocorrer interferência com a ação antiglaucomatosa do carbacol, pilocarpina ou outros medicamentos oftálmicos do tipo inibidores da colinesterase. O atenolol pode ter seus efeitos aumentados quando usado simultaneamente com anticolinérgicos.

Interferência a exames laboratoriais:
Os antimuscarínicos podem antagonizar o efeito da pentagastrina e da histamina na avaliação da função secretória ácida gástrica. Não se recomenda o seu uso pelo menos durante as 24 horas anteriores à avaliação.
A atropina utiliza o mesmo mecanismo tubular renal de secreção da fenossulfoftaleína, produzindo diminuição da excreção urinária desta. Pacientes submetidos à avaliação nefrológica não devem tomar atropina simultaneamente.

Mexiletina
A injeção de sulfato de atropina diminuiu a taxa de absorção da mexiletina sem alterar a biodisponibilidade oral relativa; esse atraso na absorção de mexiletina foi revertido pela combinação de atropina e metoclopramida intravenosa durante o pré-tratamento para anestesia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C. Proteger da luz e umidade. Proteger do calor.
Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Fls 6326
Proc. Nº 023/2023
Ass

Atrofarma 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
Em geral, a administração intravenosa é preferida, mas a administração subcutânea, intramuscular, endotraqueal e intraóssea é possível.
A posologia deve ser estabelecida a critério médico.
A injeção intravenosa deve ser feita lentamente. De modo geral, recomenda-se:

Posologia em adultos
Tabela 1: Dosagem recomendada em pacientes adultos

Uso	Dose inicial	Tratamento continuado
Antisialogogo ou outra atividade antivagal (pré-anestesia e durante cirurgia)	0,5 a 1 mg IV/IM/SC 30 a 60 minutos pré-operatório	Repita conforme a necessidade a cada 4-6 horas. Dose total máxima: 3 mg
Envenenamento por organofosforados, carbamatos ou cogumelos muscarínicos	1 a 6 mg IV/IM/ET dependendo da gravidade dos sintomas	Repita conforme a necessidade a cada 3 a 5 minutos. A dose pode ser dobrada a cada administração até obtenção da resposta (redução do broncoespasmo, oxigenação melhorada e secagem das secreções pulmonares). Dose de manutenção: Administrar 10% a 20% da dose de ataque necessária para obtenção da resposta, em infusão contínua por hora e faça titulação. Dose total máxima: não há dose total máxima.
Bradicardia sintomática*	0,5 mg IV/IM ou 1 a 2 mg ET diluindo em não mais que 10 mL de água estéril para injeção ou cloreto de sódio a 0,9%	Conforme a necessidade a cada 3 a 5 minutos. Dose total máxima: 3 mg

IV=intravenoso; IM=intramuscular; SC=subcutâneo; ET=endotraqueal
*Não confie na atropina no bloqueio AV tipo II de segundo grau ou de terceiro grau com complexos QRS largos, pois essas bradiarritmias provavelmente não respondem à reversão dos efeitos colinérgicos pela atropina. A atropina não tem efeito sobre a bradicardia em pacientes com corações transplantados.

Posologia em pacientes pediátricos
Tabela 2: Dosagem recomendada em pacientes pediátricos

<table>
<tr><th>Uso</th><th>Dose inicial</th><th colspan="2">Tratamento continuado</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Antisialogogo ou outra atividade antivagal (pré-anestesia e durante a cirurgia) *</td><td rowspan="2">0,02 mg/Kg IV/IM/SC 30-60 minutos no pré-operatório</td><td colspan="2">Repita conforme a necessidade a cada 4-6 horas.</td></tr>
<tr><td>Dose única máxima:
Menos de 12 anos de idade: 0,5 mg
12 anos ou mais: 1 mg</td><td>Dose total máxima:
Menos de 12 anos de idade: 1 mg
12 anos ou mais: 2 mg</td></tr>
<tr><td>Envenenamento por organofosforado, carbamato ou cogumelos muscarínico</td><td>0,02 a 0,06 mg/Kg IV/IM/IO/ET</td><td colspan="2">Repita conforme a necessidade a cada 5 minutos.

A dose pode ser dobrada a cada administração até a obtenção da resposta (redução do broncoespasmo, oxigenação melhorada e secagem das secreções pulmonares).

Dose de manutenção: Administrar 10% a 20% da dose de ataque necessária para obtenção da resposta, em infusão contínua por hora e titular conforme a necessidade.

Dose total máxima: não há dose total máxima.</td></tr>
</table>

Fls 6327
Proc. Nº 025/2023
Ass

Bradicardia sintomática devido ao aumento do tom vagal ou bloqueio de condução AV primário (não secundário a hipóxia) **	0,02 mg/Kg IV/IO ou 0,04 a 0,06 mg/Kg via tubo endotraqueal seguida de 1 a 5 mL de lavado com solução salina normal seguido por 5 ventilações	Repita conforme a necessidade a cada 5 minutos. Dose única máxima: Menos de 12 anos de idade: 0,5 mg 12 anos ou mais: 1 mg

IV=intravenoso; IM=intramuscular; SC=subcutâneo; IO=intraósseo; ET=endotraqueal;
*Evidências disponíveis não apoiam o uso rotineiro de atropina na intubação de emergência de bebês e crianças gravemente doentes, exceto em intubações de emergência específicas quando há maior risco de bradicardia.
**A atropina não tem efeito sobre a bradicardia em pacientes com corações transplantados.

Dosagem em pacientes com cardiopatia isquêmica
Limite a dose total de sulfato de atropina a 0,03 a 0,04 mg/Kg (vide item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Agravamento da cardiopatia isquêmica)**.

NUNCA DEVEM SER ADMINISTRADAS DUAS DOSES AO MESMO TEMPO.

Preparo do produto
O profissional da saúde deverá inspecionar, antes de sua utilização, se a solução no interior da ampola está na forma líquida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. O profissional não deverá utilizar o produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar o paciente.
Deve ser administrado por profissionais experientes e em locais onde contenham os equipamentos necessários para emergências.

Administração
Atrofarma é apresentado em ampolas de 1 mL contendo 0,25 mg de sulfato de atropina, para administração parenteral (IV, IM ou por via subcutânea).
A administração desse medicamento somente deve ser realizada por profissionais da saúde experientes e em ambiente hospitalar.

Conservação depois de aberto
O eventual conteúdo remanescente na ampola, após a definição da posologia, deve ser desprezado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Hipersensibilidade:
A atropina pode causar anafilaxia.

Agravamento da cardiopatia isquêmica
Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a dose total deve ser restrita a 2 a 3 mg (máximo 0,03 a 0,04 mg/Kg) para evitar taquicardia induzida por atropina, aumento da demanda miocárdica de oxigênio e potencial para piorar a isquemia cardíaca ou aumentar o tamanho do infarto.

Glaucoma agudo
A atropina pode precipitar o glaucoma agudo.

Obstrução pilórica
A atropina pode converter estenose pilórica orgânica parcial em obstrução completa.

Retenção urinária completa
A atropina pode levar à retenção urinária completa em pacientes com hipertrofia prostática.

Tampões viscerais
A atropina pode causar espessamento das secreções brônquicas e formação de tampões viscerais em pacientes com doença pulmonar crônica.

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação do sulfato de atropina. Visto que essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.
A maioria dos efeitos colaterais da atropina está diretamente relacionada à sua ação antimuscarínica. Boca seca, visão turva, fotofobia e taquicardia ocorrem com frequência. Anidrose pode produzir intolerância ao calor. Constipação e dificuldade na micção podem ocorrer. Reações de hipersensibilidade ocasionais foram observadas, incluindo erupções cutâneas graves. Íleo paralítico pode ocorrer. Exacerbação de refluxo foi relatado. Doses maiores ou tóxicas podem produzir efeitos centrais como a inquietação, tremor, fadiga, dificuldades locomotoras, delírio, seguidos de alucinações, depressão e em última análise, paralisia medular e morte. Grandes doses também podem levar ao colapso circulatório. Nesses casos, o declínio da pressão arterial e a morte por insuficiência respiratória podem ocorrer após paralisia e coma.

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

10. SUPERDOSE
A dosagem excessiva pode causar palpitações, pupilas dilatadas, dificuldade para engolir, pele seca e quente, sede, tontura, agitação, tremores, fadiga e ataxia. Doses tóxicas levam a inquietação e excitação, alucinações, delírio e coma. Depressão e colapso circulatório

Fls 6328
Proc. Nº 023/2023
Ass

ocorrem apenas com intoxicação grave. Nesses casos, a pressão arterial diminui e a morte por insuficiência respiratória pode ocorrer após paralisia e coma.
A dose fatal de atropina para adultos não é conhecida. Em populações pediátricas, 10 mg ou menos podem ser fatais.

No caso de superdosagem tóxica, pode ser administrado um barbitúrico de ação curta ou diazepam, conforme necessário, para controlar a excitação acentuada e as convulsões. Doses elevadas para sedação devem ser evitadas, pois a ação depressora central pode coincidir com a depressão que ocorre tardiamente no envenenamento por atropina.
Estimulantes do sistema nervoso central não são recomendados.
A fisostigmina, administrada como antídoto de atropina por injeção intravenosa lenta de 1 a 4 mg (0,5 a 1 mg em populações pediátricas), elimina rapidamente o delírio e o coma causados por grandes doses de atropina. Visto que a fisostigmina é rapidamente destruída, o paciente pode voltar a entrar em coma após uma ou duas horas, e doses repetidas podem ser necessárias.
Respiração artificial com oxigênio pode ser necessária. Sacos de gelo e esponjas de álcool ajudam a reduzir a febre, especialmente em populações pediátricas.
A atropina não é removida por diálise.

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

III - DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850017
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/05/2017.

BU005-PR.d

Fls 6329
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2018	0139217184	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 (0,25mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1mL; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1mL.
03/07/2020	2135625204	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para – Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (0,25mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1mL; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1mL.
--	--	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	-	-	-	Adequação do tópico "9. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento similar, Atrofarma, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020.	Bula VPS	Solução injetável (0,25mg/mL). Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 1mL; Caixa com 100 ampolas de vidro transparente com 1mL.

Fls 6330
Proc. Nº 025/2023
Ass.

PENKARON®

Blau Farmacêutica S.A.
Pó injetável
400.000 UI

Blaü
FARMACÊUTICA

Fls 6331
Proc. Nº 0423/2023
Ass.

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09

Penkaron®
benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica

APRESENTAÇÕES
Pó injetável contendo 300.000 UI de benzilpenicilina procaína e 100.000 UI de benzilpenicilina potássica. Embalagem com 50 ou 100 frascos-ampola + 50 ou 100 ampolas de diluente. Embalagem com 100 frascos-ampola sem diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém:
benzilpenicilina procaína ..... 300.000 UI
benzilpenicilina potássica ..... 100.000 UI

Cada ampola de diluente contém:
água para injetáveis..... 2 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES
O produto é indicado no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis à benzilpenicilina. A terapia deverá ser orientada por estudos bacteriológicos (incluindo testes de sensibilidade) e pela resposta clínica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A benzilpenicilina (penicilina G) é um antibiótico bactericida do grupo dos beta-lactâmicos. Desempenha elevada atividade "in vitro" contra estafilococos (exceto as cepas produtoras de betalactamase), estreptococos (grupo A,C,G,H,L e M) e pneumococos. Outros microrganismos sensíveis à benzilpenicilina são: Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphteriae, Bacillus anthracis, Clostridia, Actinomyces bovis, Streptobacillus moniliformis, Listeria monocytogenes e Leptospira.
O Treponema pallidum é extremamente sensível à ação bactericida da benzilpenicilina.
A benzilpenicilina potássica (penicilina G potássica) é rapidamente absorvida após a injeção intramuscular, assegurando elevados níveis séricos durante as primeiras horas. A benzilpenicilina procaína (penicilina G procaína) é um composto equimolar de procaína e benzilpenicilina; após a administração intramuscular, a benzilpenicilina é liberada lentamente do local de injeção, produzindo níveis séricos estáveis por 4 horas, que decrescem lentamente por um período de 15 a 20 horas.
A benzilpenicilina distribui-se amplamente pelos vários tecidos e fluidos do organismo com exceção do líquor, cérebro e olhos. Sua excreção é renal; cerca de 60 a 90% de uma dose parenteral são excretados na urina em 24 a 36 horas.

CONTRAINDICAÇÕES
O uso deste medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas e à procaína.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Em infecções estreptocócicas, o tratamento deverá ser suficiente para eliminar os microrganismos (mínimo de 10 dias), caso contrário às sequelas da doença estreptocócica poderão surgir. Deve-se realizar culturas ao término do tratamento para detectar se os estreptococos foram totalmente erradicados. Em tratamentos prolongados com penicilinas, particularmente quando são utilizados regimes de altas doses, recomenda-se avaliações periódicas da função renal e hematopoiética.
O uso de antibióticos poderá resultar em proliferação de microrganismos resistentes. Constante observação do paciente é essencial. Se aparecerem novas infecções por bactérias ou fungos durante a terapia, deve-se tomar medidas apropriadas.
Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais têm sido relatadas em pacientes sob tratamento com as penicilinas. Os indivíduos com história de asma ou hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais suscetíveis a estas reações.
Tem sido descrita a hipersensibilidade às penicilinas em pacientes que apresentaram reações intensas quando tratados com cefalosporinas. Antes de iniciar a terapêutica com as penicilinas, deve-se pesquisar histórias anteriores de hipersensibilidade às penicilinas, às cefalosporinas ou a outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica, a medicação deverá ser interrompida e o paciente receber tratamento adequado. Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteróides intravenosos e controle respiratório, incluindo intubação, se necessário.
O uso de penicilinas em recém-nascidos, crianças pequenas e pacientes com disfunção renal deve ser acompanhado de avaliações frequentes devido à diminuição da taxa de eliminação do medicamento nestes pacientes.
A porcentagem de pacientes sensíveis à procaína é baixa. Se houver suspeita de sensibilidade, injetar intradermicamente 0,1 mL de uma solução contendo 1 a 2% de procaína. O aparecimento de eritema, pápula, rubor ou erupção indica sensibilidade à procaína e, neste caso, a penicilina procaína não deve ser utilizada.
A administração intravascular acidental, incluindo injeção intra-arterial direta ou próxima às artérias pode resultar em danos neuromusculares graves que incluem mielite transversa com paralisia permanente, gangrena de porções mais próximas das extremidades e necrose ao redor do local da injeção. Pode também ocorrer palidez imediata, cianose ou lesões maculares nas extremidades e perto do local de injeção, seguidas de formação de vesículas; edema intenso requerendo fasciotomia anterior e/ou posterior na extremidade inferior. As reações descritas ocorrem com maior frequência em crianças pequenas. Fibrose e atrofia do quadríceps femoral foram descritas em pacientes que receberam injeções intramusculares repetidas na região ântero-lateral da coxa. Injeções em nervos ou proximidades podem resultar em lesões permanentes.

Uso durante a gravidez
As penicilinas atravessam rapidamente a barreira placentária, no entanto, não existem relatos de problemas para o feto.

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

Blau
FARMACÊUTICA

Fls 6332
Proc. Nº 0[illegible]2023
Ass_

Uso durante a amamentação
As penicilinas são excretadas no leite materno podendo ocasionar diarreia, candidíase e respostas alérgicas no lactente.

Pacientes idosos
O produto pode ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que se observem as precauções necessárias.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como aumenta e prolonga os níveis sanguíneos desse antibiótico.
Os antibióticos bacteriostáticos (tetraciclina, eritromicina) podem antagonizar o efeito bactericida das penicilinas.
O uso concomitante de penicilina e bloqueadores beta-adrenérgicos pode aumentar o risco e gravidade de reações anafiláticas. Pacientes em tratamento com beta-bloqueadores são menos sensíveis à epinefrina, portanto, é mais difícil de tratar a anafilaxia nestes indivíduos.
O uso conjunto de cloranfenicol pode diminuir o efeito da penicilina e aumentar a meia-vida do cloranfenicol.

Interferência em exames laboratoriais
As penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria realizada pelo método do sulfato de cobre. Esta interferência não ocorre com o método da glicose oxidase.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar este medicamento em temperatura ambiente entre 15ºC 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.

Características físicas e organolépticas
Penkaron® (benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica) é um pó injetável fino branco de odor característico.

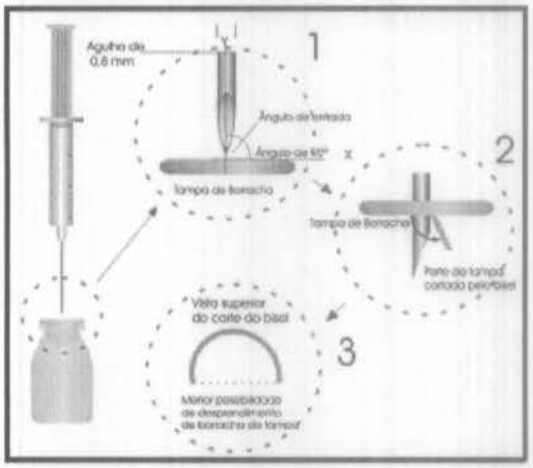
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR
Reconstituição
O profissional da saúde, antes da reconstituição do medicamento, deve verificar a aparência do pó no interior do frasco-ampola.
Para a reconstituição de Penkaron®, utilizar água para injetáveis. Para evitar problemas de contaminação, deve-se tomar cuidado durante a reconstituição para assegurar assepsia.

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).

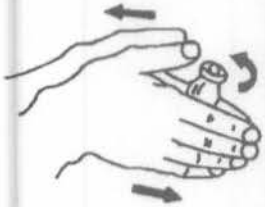
Veja abaixo o procedimento:



Blau
FARMACÊUTICA

Fls 6333
Proc. Nº 2023
Ass

Após reconstituição do pó, friccionar fortemente o frasco entre as mãos para obter uma mistura homogênea, antes de retirar a dose a ser injetada, conforme figura abaixo:



Após a reconstituição, o profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes da utilização, o conteúdo do interior do frasco-ampola de vidro incolor. O profissional não deverá utilizar o produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.
Penkaron®, após a reconstituição, deve ser utilizado imediatamente.

Administração
O Penkaron® (benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica) deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular.
O produto deve ser administrado profundamente no músculo, com cuidado para não atingir artérias ou nervos, ou proximidades destes.
Recomenda-se a injeção no quadrante superior lateral da nádega; em lactentes e crianças pequenas pode ser preferível a face lateral da coxa. O frasco deve ser vigorosamente agitado antes da retirada da dose a ser injetada. Devido à alta concentração da suspensão, a agulha poderá entupir caso a administração não seja feita de forma lenta e contínua. Antes de injetar a dose, deve-se puxar o êmbolo da seringa a fim de certificar-se de que a agulha não atingiu nenhum vaso sanguíneo. A injeção deve ser feita lentamente, sendo interrompida se o paciente queixar-se de dor intensa no local ou se, especialmente em crianças, ocorrerem sinais e sintomas que sugiram dor intensa. Para doses repetidas, recomenda-se alternar os locais de injeção.

Posologia
A posologia deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da infecção. De modo geral recomenda-se a seguinte posologia:

- Pneumonia (pneumocócica) moderadamente séria (não complicada): 600.000 a 1.200.000 UI/dia.
- Infecções estreptocócicas moderadamente sérias a graves (amigdalite, erisipela, escarlatina, infecções da pele e tecidos moles e do trato respiratório superior): 600.000 a 1.200.000 UI/dia, durante 10 dias no mínimo.
- Infecções estafilocócicas moderadamente sérias a graves (da pele e tecidos moles): 600.000 a 1.200.000 UI/dia. Em pneumonias, infecções estreptocócicas (grupo A) e estafilocócicas de crianças com menos de 27 kg: 300.000 UI/dia.
- Difteria (como adjunto à antitoxina): 300.000 a 600.000 UI/dia.
- Difteria (erradicação em portadores): 300.000 UI diariamente por 10 dias.
- Antraz cutâneo: 600.000 a 1.200.000 UI/dia.
- Fusoespiroquetoses (infecções de Vincent): 600.000 a 1.200.000 UI/dia.

Nota: Durante os estágios agudos de pneumonia severa, empiema, bacteremia, pericardite, meningite, peritonite e artrite de etiologia pneumocócica deve-se utilizar preferencialmente a benzilpenicilina potássica.

REAÇÕES ADVERSAS
Podem ocorrer reações alérgicas incluindo urticária, prurido, edema angioneurótico, laringoespasmo, broncoespasmo, hipotensão e colapso vascular; erupções cutâneas desde a forma maculopapulosa até a dermatite esfoliativa, eritema multiforme, reações semelhantes à doença do soro (febre, calafrios, edema, artralgia e mialgia), edema de laringe; miocardite cujas reações iniciais caracterizam-se por erupções, febre e eosinofilia. Reações anafiláticas fatais têm sido relatadas.
Podem também ocorrer reações adversas envolvendo o sistema linfático e hematopoiético, geralmente reversíveis após interrupção do tratamento.
Alterações na coagulação sanguínea, neuropatias e nefropatias ocorrem raramente e estão associadas com altas doses de penicilina por via parenteral.
Não existem relatos de ocorrência de reações de hipersensibilidade à procaína com o uso do produto, no entanto, alguns indivíduos são sensíveis à procaína e podem apresentar reações, geralmente transitórias, como ansiedade, confusão, agitação, depressão, crises convulsivas e alucinações.

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.

SUPERDOSE
Se ocorrer superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP nº 10.878
Reg. MS nº 1.1637.0115

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
www.blau.com.br

Blau
FARMACÊUTICA

Fls 6334
Proc. Nº 0443/2023
Ass

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.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Blau
FARMACÊUTICA

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
27/01/2017	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas

Fls 6335
Proc. Nº 0[illegible]/2023
Ass

6336

hipolabor

Proc. Nº 025/2023

Ass

butilbrometo de escopolamina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

20 mg/mL

hipolabor

6337
Fls
Proc. Nº 025/2023
Ass

butilbrometo de escopolamina
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
butilbrometo de escopolamina

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:
20 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO INTRAVENOSO / INTRAMUSCULAR / SUBCUTÂNEO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:
butilbrometo de escopolamina.....20 mg
Veículo q.s.p.....1 mL
(cloreto de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS 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 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 (1 mM) pode interagir com o transporte de colina (1,4 nM) em células epiteliais da placenta humana in vitro.

Fls 6338
Proc. Nº 1/4/2023
Ass.

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.

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.

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 de 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 de 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).

Fls 6339
Proc. Nº 0[illegible]2023
Ass.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O butilbrometo de escopolamina solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz.
Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.
Características organolépticas: líquido límpido, quase incolor, isento de impurezas mecânicas.
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 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.

Orientações para abertura da ampola:
A ampola de butilbrometo de escopolamina 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.

hipolabor

Fls 6340
Proc. Nº [illegible]2023
Ass_

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: 1.1343.0125

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: nº 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 19/01/2023.

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
03/05/2017	0776091/17-4	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 Bulário Eletrônico	VPS	20 mg/mL - Cx 100 amp x 1 mL
02/08/2018	0764521/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Advertências e precaução - Contraindicação - Composição	VPS	20 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL
23/03/2021	1118335/21-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto da Bula Padrão; - Reações adversas.	VPS	20 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL
13/06/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar .	VPS	20 mg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 1 mL

Fls 6341
Proc. Nº [illegible]/2023
Ass_

Fls 6342
Proc. Nº [illegible]023
Ass_

HYPOFARMA

HYCIMET®

cimetidina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

150 mg/mL

Fls 6343
Proc. Nº 0231/2023
Ass

HYCIMET®

cimetidina 150 mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 150mg/mL Caixa com 100 ampolas de 2 mL

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL solução injetável contém:

cimetidina .....150 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de distúrbios do trato gastrintestinal superior nos quais a redução da secreção gástrica, a obtenção da remissão e a prevenção da recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático como no tratamento agudo da úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, úlcera de boca anastomática e pós-cirúrgica, úlcera péptica recorrente e esofagite péptica; no controle de condições hipersecretórias patológicas, como na síndrome de Zollinger-Ellison, na mastocitose sistêmica, adenomas endócrinos múltiplos, síndrome pós-operatória de intestino curto, hipersecreção idiopática; na prevenção de úlceras de estresse em pacientes gravemente enfermos e de alto risco, e também como medida de apoio no controle de hemorragia devido a úlceras pépticas ou erosões do trato gastrintestinal superior, nos pacientes sob anestesia geral, e, inclusive, em mulheres submetidas a cesarianas, a cimetidina reduz a acidez e o volume das secreções gástricas, diminuindo o risco de dano pulmonar promovido pela aspiração do conteúdo gástrico; tratamento em curto prazo dos sintomas de condições dispépticas caracterizadas por dor abdominal superior, particularmente quando relacionadas com as refeições e quando não se consegue identificar qualquer causa orgânica; e prevenção de recidiva de úlceras gástricas e duodenais, em particular naqueles pacientes com história de recidivas ou complicações frequentes, assim como em pacientes com patologias concomitantes que possam tornar a cirurgia um risco maior do que o habitual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cimetidina demonstrou eficácia no tratamento da úlcera duodenal em 88% dos pacientes quando utilizado em duas doses diárias de 400mg por oito semanas. Nas formas grau I da esofagite péptica a dose de 800mg duas vezes ao dia atinge eficácia de 72 a 92%.

Fls 6344
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas

ZATERKA, S. et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. Dig Dis Sci, v.36, n.10, p.1377-1383, out. 1991.

TYTGAT, G. N. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials. Gastroenterology, v.99, n.3, p. 629-634, set.1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: A cimetidina é um antagonista de receptores H2, sendo, portanto, estruturalmente semelhante à histamina. Corresponde quimicamente à N-ciano-N'-metil-N"-[2-[[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]tio]etil] guanidina.
A cimetidina atua através de inibição competitiva com a histamina pelos receptores H2 das células parietais. Dessa forma, inibe a secreção gástrica basal, estimulada por alimentos, betazol, pentagastrina, cafeína e insulina, reduzindo o volume e a acidez da secreção. A cimetidina não reduz a secreção da pepsina, mas sua produção total fica reduzida como efeito exercido sobre o volume das secreções gástricas. Além de apresentar efeito antissecretor, a cimetidina apresenta ação citoprotetora, auxiliando na manutenção da integridade da mucosa gástrica.
Mesmo após tratamento prolongado com cimetidina, a suspensão da terapia não promove rebote ácido. Por não apresentar propriedades colinérgicas ou anticolinérgicas, a cimetidina não interfere com a motilidade gastrintestinal.
Propriedades Farmacocinéticas: A cimetidina apresenta volume de distribuição de 1 l/kg e encontra-se fracamente ligado às proteínas plasmáticas, aproximadamente 20%. Atravessa a barreira placentária.
A administração da solução injetável de cimetidina permite que o fármaco aumente sua biodisponibilidade, pois evita que este sofra metabolismo hepático de primeira passagem. O tempo médio de eliminação da cimetidina é de 2 a 3 horas, embora sofra metabolismo hepático passando a sulfóxido e hidroximetilcimetidina, grande parte é excretada na urina sem ser metabolizada. Desta forma, a insuficiência renal exige redução na dosagem deste fármaco, pois pode aumentar a meia vida plasmática. É também excretado no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A cimetidina é contraindicado para mulheres grávidas ou no período de lactação, para pessoas asmáticas ou com doença cardíaca, nos casos de úlcera gástrica maligna e à pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer outro componente da fórmula.
Categoria de risco na gravidez: Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes da instituição de terapia para úlcera gástrica com cimetidina, deve-se excluir a possibilidade de malignidade da lesão, uma vez que os sintomas podem ser mascarados pelo uso da cimetidina.
O uso de antagonistas dos H2 favorece o desenvolvimento de bactérias no trato gastrintestinal devido à diminuição da acidez gástrica.
Pacientes portadores de insuficiência renal podem apresentar aumentos na concentração plasmática de cimetidina, aumentando o risco de reações adversas, principalmente sobre o sistema nervoso central (SNC).
Pacientes que apresentam patologias graves e que usam concomitantemente a cimetidina com outros fármacos conhecidamente redutores da contagem de células sanguíneas são mais propensos a apresentarem redução na contagem leucocitária, inclusive agranulocitose.
Foram descritos estados confusionais reversíveis com o uso de antagonistas dos receptores H2, porém mais comumente em pacientes idosos e/ou gravemente enfermos, portadores de insuficiência renal ou síndrome de sofrimento cerebral. Estes estados confusionais normalmente desaparecem nas primeiras 24 horas após suspensão do tratamento.

Fls 6345
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Os pacientes idosos não apresentaram divergências quanto às reações adversas e posologia em relação aos pacientes mais jovens. Portanto, não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos com funções renal e hepática normais.
Outros pacientes com problemas renais ou hepáticos devem passar por uma avaliação risco/benefício, pelo médico.
Até o momento a experiência com o uso de cimetidina em pacientes grávidas é limitada e dados adequados sobre o uso durante a lactação humana não são disponíveis. Porém, sabe-se que a cimetidina atravessa a barreira placentária e é encontrada em altas concentrações no leite materno. Assim, a cimetidina não deve ser usada durante a gravidez e lactação.
Categoria de risco na gravidez: Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A cimetidina inibe o metabolismo hepático de várias drogas que se ligam ao citocromo P450, além de diminuir a absorção de outras, podendo ocorrer interações como:
- Cetoconazol, digoxina, fluconazol, indometacina, tetraciclina e sais de ferro: Pode ter sua absorção reduzida, portanto a cimetidina deve ser administrada pelo menos 2 horas após a administração destas drogas.
- Antidepressivos tricíclicos, xantinas, benzodiazepina, bloqueador de canal de cálcio, cafeína, carbamazepina, cloroquina, fenitoína, lidocaína, metronidazol, propranolol, teofilina e varfarina: Devido a cimetidina inibir a atividade do citocromo P450, ocorre um decréscimo no metabolismo desses fármacos, o que pode provocar eliminação retardada ou aumento da concentração sanguínea, podendo exacerbar a ação e reações adversas.
- Anticoagulantes: Recomenda-se a monitorização do tempo de protrombina, podendo ser necessário ajuste de dose.
- Fenitoína e teofilina: Pode haver aumento no risco de ataxia devido ao aumento da concentração desses fármacos no sangue. Um ajuste posológico pode ser necessário.
- Metoprolol e propranolol: Deve-se realizar monitorização da pressão sanguínea.
- Nifedipino: Possui sua ação hipotensora potencializada.
A cimetidina não apresenta interações clinicamente significativas com os betabloqueadores. Têm sido relatadas interações de mínimo valor clínico com o diazepam e o clordiazepóxido. Não há interação significante entre cimetidina e os benzodiazepínicos que são metabolizados por glicuronidação, como é o caso do oxazepam e do lorazepam. Pode provocar aumento de reações adversas de analgésicos narcóticos.
Alterações em exames laboratoriais: foram relatados aumentos da creatinina plasmática que não progrediram com a manutenção da terapia e desapareceram ao seu final. Também foram observadas elevações das transaminases séricas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelo.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
- Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
- Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.

Fls 6346
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.
Fazer a higiene rigorosa com álcool no local da aplicação.
Via intramuscular: Aplicar no quadrante superior externo da região glútea; conforme a figura.

A agulha deve ser posicionada perpendicularmente à pele e introduzida profundamente no músculo.
Áreas de tecido adiposo abundante devem ser evitadas, pois o medicamento não deve ser aplicado na região subcutânea.
Após a introdução da agulha é obrigatória a aspiração do êmbolo, para certificar-se de que não houve perfuração de vaso sanguíneo. Se for aspirado sangue, ou se ocorrer dor intensa, interromper imediatamente a aplicação. A aplicação deve ser feita lentamente.

Adultos:
Via intramuscular: Administrar 300mg de cimetidina (1 ampola), a cada 4 a 6 horas.
Via intravenosa: Para infusão intermitente, administrar 300mg do medicamento diluído em 100mL de solução intravenosa compatível e infundir por um período mínimo de 30 minutos.
A dose diária total não deve ser maior que 2400mg (8 ampolas). Para a infusão contínua, administrar 300mg do medicamento diluído em 100mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%. A velocidade de infusão não deve ser superior a 75mg/h, durante 24 horas. A dose total diária não deve ser maior que 2400mg. Para injeção simples diluir 300mg do fármaco em até 20mL de uma solução intravenosa compatível e administrar lentamente por no mínimo 2 minutos. A dose diária é de 800mg a 1600mg, em doses divididas.
Anestesia geral: Na prevenção da pneumonia por aspiração, administrar 300mg da droga, preferencialmente por via intramuscular, uma hora antes da indução da anestesia. Nas cirurgias prolongadas, repetir a administração a cada 4 horas.
A cimetidina é compatível com as seguintes soluções intravenosas: cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5% e 10% e Ringer com lactato. Nestas soluções, a cimetidina se mantém estável por uma semana, em temperatura ambiente.

Pacientes com insuficiência renal: As doses de cimetidina estão relacionadas com o clearance renal. O ajuste posológico está descrito na tabela abaixo:

Clearance de creatinina (mg/mL)	Posologia (cimetidina)
0 a 15	200 mg, 2 vezes ao dia
15 a 30	200 mg, 3 vezes ao dia
30 a 50	200 mg, 4 vezes ao dia
>50	Posologia normal

Crianças:
Recém-nascidos: Administrar 10 a 15mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas.
Menores de 1 ano: Administrar 20mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas.
De 1 a 12 anos: Administrar 20 a 25mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante o tratamento com cimetidina foram relatadas algumas reações adversas. As mais frequentes, mesmo que tenha sido relatado um número reduzido de casos, foram: diarreia leve e transitória, cansaço, tontura e instabilidade e erupções cutâneas, algumas vezes graves.
Outras reações adversas como ginecomastia e galactorreia (que podem permanecer durante o tratamento ou desaparecer após seu término). Os antagonistas dos receptores H2 podem afetar a hematimetria, foram descritos casos de redução na contagem leucocitária, inclusive agranulocitose, trombocitopenia e raros casos de anemia aplástica. Também têm sido raramente relatadas: anafilaxia, confusão mental,

Fls 6347
Proc. Nº 023/2023
Ass

alucinação, depressão, hepatite, febre, nefrite intersticial, pancreatite, bradicardia sinusal, taquicardia, bloqueio cardíaco e vasculite de hipersensibilidade, sendo que a maioria destes casos os pacientes apresentavam alguma outra patologia grave, insuficiência renal ou hepática, síndrome de sofrimento cerebral ou recebiam tratamento com outras drogas. Essas reações tendem a desaparecer após a suspensão do tratamento.
A injeção intramuscular de cimetidina pode provocar dor leve e transitória no local da aplicação.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem aguda com até 20 gramas foi observada, mas sem nenhum efeito prejudicial significante. Estudos vêm demonstrando, que ao se utilizar doses experimentais elevadas, a respiração artificial pode ser benéfica. Como não existe antídoto específico para intoxicação por cimetidina, o tratamento indicado é sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0025

Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF-MG nº 26.287

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

R. Dr. Irineu Marcellini, 303 – Ribeirão das Neves – MG

C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/12/2013	1076102/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2013	1076102/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2013	Inclusão inicial de texto de bula	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
18/11/2015	1006307/15-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	18/11/2015	1006307/15-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	18/11/2015	-Alteração dos dizeres legais e adequação a formatação. Alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
09/07/2018	0546680/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2018	0546680/18-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2018	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 29/06/2017	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
26/02/2020	0582999/20-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2020	0582999/20-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2020	Atualização dos dizeres legais	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 5348
Proc Nº 023/2023

27/11/2020	4189329/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	4189329/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	Alteração Bula Profissional	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
04/03/2021	*será gerado após peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	*será gerado após peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	Alteração dizeres legais	VP / VPS	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 6350
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPOFARMA

HYPLEX® B
vitaminas do complexo B

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

Fls 6351
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPLEX® B
vitaminas do complexo B

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO
Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar de 2 mL

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:

cloridrato de tiamina (vit. B1)	4 mg
fosfato sódico de riboflavina (vit. B2)	1 mg
cloridrato de piridoxina (vit. B6)	2 mg
nicotinamida (vit. B3)	20 mg
dexpantenol (pro-vit. B5)	3 mg
excipientes (cloreto de sódio, fenol, água para injetáveis) q.s.p.	1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - INDICAÇÕES
Tratamento dos estados de hipovitaminoses do complexo B e suas manifestações. Na hipovitaminose do complexo B, beribéri sub clássico (pré-beribéri), pelagra, coadjuvante da terapêutica antibacteriana, convalescenças, dieta de ulcerosos e diabéticos, estomatite, glossite, colite, doença celíaca, esteatorreia, alcoolismo crônico, coma hepático, insuficiência hepática grave, queloses, queratite com vascularização córnea, dermatites, anorexia, astenia, neurites e polineurites de origem variada, crosta láctea.

2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA
Micronutrientes são definidos como compostos necessários para um adequado estado fisiológico do organismo e podem ser administrados por via oral, enteral ou parenteral. Este termo engloba as vitaminas e os oligoelementos. As vitaminas não podem ser sintetizadas pelo organismo e são divididas em dois grupos: as hidrossolúveis (complexo B, C, ácido fólico e biotina) e as lipossolúveis (A, D, E e K). A importância dos micronutrientes nos pacientes críticos é algo já definido, assim como na resposta imune do câncer, dos grandes queimados, da sepse e dos politraumatizados. O objetivo desta revisão foi de atualizar o estado de conhecimento sobre a suplementação de micronutrientes em pacientes com câncer, doenças cardiovasculares, síndrome do intestino irritável e do intestino curto, fibrose cística, insuficiências hepática, renal e respiratória, paciente cirúrgicos, grandes queimados, na pancreatite, nos politraumatizados, na sepse e na SIDA, em adultos. Para vários destes quadros, no período agudo e crítico, a suplementação deve ser realizada por via parenteral, sendo, após a recuperação do paciente, substituída pela via oral (1).
Leevy e colaboradores avaliaram as vitaminas do complexo B em pacientes hepatopatas de etiologia alcoólica e identificaram reduções significativas dos níveis plasmáticos e teciduais hepáticos de 2 ou mais vitaminas em mais de 40% dos pacientes desnutridos. Tal hipovitaminose pôde ou não estar associada a sintomas.
As deficiências de piridoxina foram muito frequentes, porém foram encontrados déficits também de outras vitaminas tais como tiamina, nicotinamida, riboflavina e ácido pantotênico, dentre outras. Várias anormalidades microscópicas foram identificadas, porém todas foram reversíveis com a administração parenteral e/ou oral das vitaminas deficientes, de modo isolado ou, mais comumente, combinado (2).
Em carta dirigida ao BMJ, Cook e Thomson afirmaram que, pela experiência deles, "a suplementação com vitaminas do complexo B, por via parenteral, deveria ser considerada como rotina no tratamento de pacientes selecionados para desintoxicação pelo álcool". Tais autores relataram que os pacientes que requerem tratamento parenteral são os que têm alto risco de deficiência de vitaminas do complexo B; a suplementação pela via oral é insuficiente para repor os estoques das vitaminas deficientes em alcoólatras crônicos, pois não são adequadamente absorvidas. Falha na reposição rápida destas vitaminas esteve associada com 17 a 20% de mortalidade e à alta morbidade dos pacientes que sobreviveram. Em

Fls 6352
Proc. Nº 023/2023
Ass

necropsias, 35% dos alcoólatras crônicos apresentaram lesões cerebrais compatíveis com a deficiência de enzimas do complexo B (3).
Em artigo de revisão, estes autores, junto com Hallwood, descreveram o papel importante das vitaminas do complexo B na etiologia e no tratamento das síndromes neuropsiquiátricas associadas com o abuso de álcool. É interessante notar que a deficiência de piridoxina pode levar a convulsões quando da retirada (abstinência) do álcool, a deficiência de nicotinamida pode levar à encefalopatia associada à pelagra, a deficiência de tiamina pode levar à síndrome da amnésia alcoólica e à degeneração do sistema nervoso, causando doenças como o beribéri e encefalopatias, e a deficiência de várias vitaminas do complexo B estão associadas à neuropatia periférica, incluindo a piridoxina, a nicotinamida e o ácido pantotênico. Vários sinais e sintomas neuropsiquiátricos também estão relacionados à deficiência de uma ou mais vitaminas do complexo B. A comparação entre o uso oral e o parenteral das vitaminas é descrito, com ênfase no benefício maior da via parenteral em pacientes alcoólatras crônicos (4).
Em 2002, o Royal College of Physicians do Reino Unido publicou seu Guia para o Manuseio da Encefalopatia de Wernicke nos Setores de Emergência e Acidentes (prontoatendimento). Segundo tal Guia, os pacientes que apresentassem evidência de abuso alcoólico crônico e que fossem suspeitos de desnutrição deveriam ser tratados com
a suplementação intravenosa ou intramuscular de vitaminas complexo B (5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- M. M. García e cols. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes em nutrición artificial. Nutrición Hospitalaria 2011; 26 (1): 37-47.
2- C. M. Leevy e cols. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. The American Journal of Clinical Nutrition 1965; 16 (4): 339-46.
3- C. C. H. Cook. Supplementation with parenteral B vitamins should be routinely considered. British Medical Journal 1997; 315: 1465 (letters).
4- C. C. H. Cook e cols. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. Alcohol & Alcoholism 1998; 33 (4): 317-36.
5- R. M. Otero e J. R. Cortés. Nutrición y alcoholismo crónico. Nutrición Hospitalaria 2008; 23 (sup. 2): 3-7.

3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O complexo B compreende uma série de substâncias hidrossolúveis, que se encontram em todas as espécies vegetais e animais, e são constituintes de sistemas enzimáticos importantes para o metabolismo do organismo.
Cada componente do complexo B tem sua ação biológica própria e serão considerados separadamente.

Vitamina B1: Também conhecida como tiamina, é um fator essencial no metabolismo dos carboidratos e é armazenada no fígado, coração, rins, etc. Porém as reservas dos tecidos esgotam-se rapidamente, o que torna necessário um suprimento extra desta vitamina. A tiamina é biotransformada em pirofosfato de tiamina e é esta sua forma de ação e armazenamento. O pirofosfato de tiamina funciona como coenzima no metabolismo intermediário dos carboidratos, promovendo a liberação de energia dos alimentos sob forma de adenosina trifosfato (ATP). A manifestação clínica mais importante da carência de tiamina é o beribéri.

Vitamina B2: Também conhecida como riboflavina, é amplamente distribuída no reino vegetal e animal. As necessidades do organismo em relação à riboflavina aumentam durante a gravidez e a lactação. Admite-se que o suco gástrico desdobre a riboflavina em proteína e nas coenzimas flavinamononucleotídeo (FMN) e flavinadinucleotídeo (FAD), formas as quais a riboflavina passaria a atuar, desempenhando papel importante na respiração celular, em processos oxidativos biológicos e indiretamente na manutenção da integridade dos eritrócitos.

Vitamina B6: Também chamada piridoxina, é o nome genérico de 3 substâncias naturais: piridoxal, piridoxol e piridoxamina. Age como coenzima em inúmeros sistemas enzimáticos relacionados com os aminoácidos.

Nicotinamida: Também conhecida como fator PP (preventivo da pelagra), intervém nos processos enzimáticos relacionados com a oxidação celular e sua presença é necessária para integridade funcional da pele, mucosa digestiva e SNC. A deficiência da nicotinamida produz no homem a afecção chamada pelagra.

Fls 6353
Proc. Nº 023/2023
Ass

D-pantenol: O dexpantenol é um ácido análogo ao D-pantotênico que aumenta a quantidade da coenzima A disponível para a síntese de acetilcolina. Esse aumento da formação da acetilcolina aumenta o peristaltismo e o tônus intestinal.

4 - CONTRAINDICAÇÕES

Reconhecida hipersensibilidade às vitaminas do complexo B, tratamento de hipovitaminoses específicas graves, pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada.

5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As vitaminas do complexo B em geral são bem toleradas, porém podem ocorrer, eventualmente, reações alérgicas ou ainda outros efeitos indesejáveis, não previstos e dependentes da tolerância individual ao medicamento.

Em raras ocasiões a vitamina B1 ou tiamina, pode produzir transtornos alérgicos, quando administrada parenteralmente, produzindo choque anafilático. Por esta razão, deve-se evitar a via parenteral em pacientes que tenham revelado sinais de intolerância a vitamina B1 por via oral.

O Hyplex® B não deve ser utilizado em pacientes que apresentem problemas renais. Nos pacientes com anemia macrocítica, causada por deficiência de fator intrínseco ou gastrectomia, o tratamento com Hyplex® B não deve ser interrompido bruscamente. Após alcançar valores hemáticos normais, a dose de manutenção deverá ser estabelecida individualmente, observando-se controle contínuo através do hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso, as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até que se obtenha melhora do estado neurológico.

Uso na Gravidez e Lactação

Não há restrições ao seu emprego na gravidez ou lactação, já que preparações multi-vitamínicas com ou sem sais minerais podem ser úteis nestes e outros períodos de exigências aumentadas.

Uso em Pacientes Idosos

O produto poderá ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que observadas as precauções referentes ao produto.

6 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso do produto concomitantemente com barbitúricos diminui o efeito terapêutico da vitamina B1.

Hyplex® B não deve ser administrado a pacientes parkinsonianos em uso de levodopa isolada, pois a vitamina B6 reduz o efeito terapêutico daquela droga. Isso parece não ocorrer quando a levodopa está associada a inibidores da descarboxilase.

7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Você deve conservar Hyplex® B em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.

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

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

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

Solução límpida e amarela

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças

8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

Adultos: administrar cerca de 1 a 2 ampolas por dia por via intramuscular ou em dias alternados. Esta posologia pode ser modificada a critério médico.

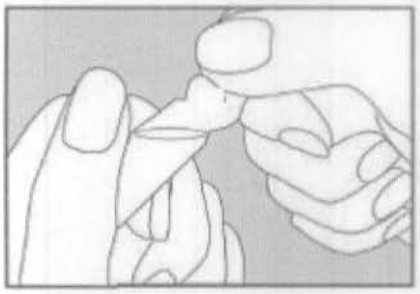
Para administração intravenosa, Hyplex® B deve ser previamente diluído em soro fisiológico 0,9% ou glicosado 5% em um volume maior ou igual a 500 mL, sendo preferencialmente 1000 mL e infundido lentamente (gota-a-gota).

Fls 6354
Proc. Nº 023/2023
Ass.

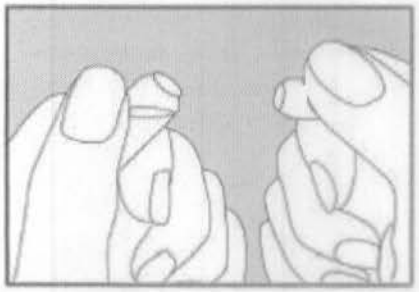
A solução diluída é estável por 24 horas em temperatura ambiente, com pequena perda de atividade desde que protegida da luz e calor. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva o em papel alumínio (Handbook on injectable drugs 16ª edition).

MODO DE USAR

Instruções para a abertura da ampola de vidro de Hyplex® B



1. Fazer o líquido eventualmente contido na parte superior da ampola passar para a parte inferior por meio de movimentos circulares ou pequenos golpes de dedo.



2. Segurando firmemente o corpo da ampola numa mão, aplicar com a outra uma força sobre a parte superior, até o rompimento do gargalo da ampola.

3. Após aberta a ampola, insira a seringa a ser utilizada na abertura. Inverta a ampola de vidro e retire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente.

É comum permanecer um discreto volume de líquido no interior da ampola. Quando esvaziada, remova a ampola da seringa, mantendo o seu êmbolo puxado.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

9 - REAÇÕES ADVERSAS

Em pacientes com reconhecida hipersensibilidade à tiamina podem ocorrer fenômenos alérgicos caracterizados por eritema, prurido, náuseas, vômitos e reação anafilática. Esses fenômenos são raros, parecendo estar mais relacionados à administração endovenosa de tiamina pura. A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessas alterações.
Em alguns pacientes podem ocorrer dor e irritação no local da aplicação da injeção.

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

10 - SUPERDOSE

Não existem relatos de efeitos atribuíveis a superdosagens. As manifestações alérgicas deverão ser tratadas com anti-histamínicos e/ou corticoides. Nas reações anafiláticas, utilizar adrenalina (subcutânea

Fls 6335
Proc. Nº 023/2023
Ass

ou endovenosa) e corticóides endovenosos. Promover reposição hídrica e alcalinização com bicarbonato de sódio.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0029

Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF- MG nº 26.287

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

R. Dr. Irineu Marcellini, 303 – Ribeirão das Neves – MG

C.N.P.J: 17.174.657/0001 – 78

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 08007045144

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
----	----	----	30/06/2010	55422410/3	1890 - ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	09/07/2010	Atualizações das informações de eficácia e segurança do medicamento	VP / VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
----	----	----	25/01/2012	00710671/29	10273 - ESPECÍFICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) - adequação à RDC 47/2009	27/01/2012	Harmonização de texto de bula em conformidade com a RDC 47/2009	VP / VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
05/04/2013	02568611/36	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Harmonização de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP / VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
14/08/2018	0802817/18-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Atualização de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP/VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 6356
Proc. Nº 023/2023
Ass

17/11/2020	4051084/20-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração no item 9. Reações adversas	VP/VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML
17/03/2021	*será gerado após a presente transação eletrônica	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração dos Dizeres Legais	VP/VPS	SOL INJ IM CX 100 AMP VD AMB X 2 ML

Fls 6357
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6358
Proc. Nº 023/2023
Ass

HYPOFARMA

cloridrato de dobutamina

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

12,5 mg/mL

Fls 6859
Proc. Nº 023/2023
Ass

cloridrato de dobutamina

Medicamento genérico Lei Nº. 9.787, de 1999

HYPOFARMA

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

Fls 6360
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 uma menor diminuição da resistência vascular periférica do que o isoproterenol. Em pacientes com depressão da função cardíaca, a dobutamina e o isoproterenol aumentam o débito cardíaco até níveis semelhantes.
A fraca elevação da pressão arterial se explica pela compensação do aumento do débito cardíaco concomitante com a diminuição da resistência vascular periférica.

Fls 6361
Proc. Nº 023/2023
Ass

A dobutamina aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco. Diminui a pressão ventricular de enchimento (reduz a pré-carga) e as resistências vascular pulmonar e sistêmica total.
Como a dobutamina não age sobre receptores dopaminérgicos, não dilata seletivamente os vasos renais ou esplâncnicos; assim, a dobutamina pode melhorar o débito sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o débito urinário e a excreção de sódio.
Experimentos clínicos mostraram que a dobutamina não aumenta ou aumenta pouco o consumo de oxigênio pelo miocárdio, salvo nos casos onde a frequência cardíaca ou a pressão arterial, ou ambos, aumentou.
A dobutamina demonstrou facilitar a condução átrio-ventricular em estudos eletrofisiológicos no hom em 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

Fls 6362
Proc. Nº 023/2023
ASS

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.

6363
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A dobutamina pode:
- aumentar os efeitos pressores dos vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina, levonordefrina). Pode também aumentar a vasoconstrição com: ergotamina; ergonovina; metilergonovina; metisergida; oxitocina.
- aumentar os riscos de arritmias cardíacas e de hipertensão arterial grave com: antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, nortriptilina); maprotilina.
- ter sua ação inibida ou inibir a ação de betabloqueadores (ex.: propranolol, metoprolol). Durante o tratamento com betabloqueadores, baixas doses de dobutamina poderão manifestar graus variados de atividade alfa adrenérgica, como vasoconstrição.
- sofrer ou provocar aumento de reações adversas graves com: cocaína; IMAO* (inibidores da monoamina-oxidase), incluindo furazolidona, procarbazina e selegilina.

*Pacientes que receberam IMAO até 3 semanas antes podem exigir doses de simpatomiméticos muito menores que as habituais (chegando mesmo a um décimo da dose usual), para tentar evitar reações adversas graves.
- aumentar os riscos de arritmias cardíacas com digitálicos (ex.: digoxina).
- aumentar a ação ou ter sua ação aumentada por doxapram.

O uso concomitante de dobutamina e nitroprussiato resulta no aumento do débito cardíaco e, geralmente em uma menor pressão pulmonar de oclusão do que quando estes medicamentos são utilizados sozinhos.
Anestésicos hidrocarbonetos halogenados (ex.: halotano, isoflurano) podem sensibilizar o miocárdio aos efeitos da dobutamina; há risco de ocorrer arritmia grave.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de dobutamina deve ser armazenado em sua embalagem original até o momento da utilização, em temperatura ambiente (15°C a 30°C). 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.

Fls 6364
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 0,9%; glicose 10%; ou Ringer lactato.

As diluições devem ser feitas considerando as necessidades de fluidos do paciente.

Concentrações das soluções

A ampola de **Cloridrato de dobutamina** contém uma solução com 250 mg de dobutamina em 20 mL.

Diluído para 1000 mL obtém-se **a concentração 250 mcg/mL.**

Diluído para 500 mL obtém-se **a concentração 500 mcg/mL.**

Diluído para 250 mL obtém-se **a concentração 1000 mcg/mL.**

ATENÇÃO: a concentração de dobutamina não deve ultrapassar 5000 mcg/mL (250 mg de dobutamina diluídos para 50 mL).

Fls. 6365
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

Fls 6366
Proc. Nº 023/2023
Assª

Outras reações adversas cardiovasculares incluem: hipertensão, hipotensão (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) intensificação da isquemia, taquicardia, palpitações, extra-sístole ventricular, taquicardia ventricular. Foram relatados raros casos de ruptura cardíaca fatal durante o teste de estresse com dobutamina.

Reações no local da infusão intravenosa:
Ocasionalmente pode ocorrer flebite. Alterações inflamatórias locais foram descritas após infiltração inadvertida. Casos isolados de necrose cutânea foram relatados.
Obs.: se ocorrer extravasamento, ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Cuidados de Administração.**

Outros efeitos
Reações comuns (> 1% e < 10%): as seguintes reações adversas foram relatadas em 1% a 3% dos pacientes adultos: náusea, cefaleia, dor anginosa, dor torácica inespecífica, palpitações e respiração curta. Pode ocorrer também erupção cutânea. Casos isolados de trombocitopenia foram relatados. A administração de dobutamina, como a de qualquer outra catecolamina, pode produzir leve redução das concentrações séricas de potássio, raramente a nível hipocalêmico.

Segurança da administração a longo prazo – infusões de até 72 horas não levaram a efeitos adversos diferentes dos observados com infusões a curto prazo.

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

10. SUPERDOSE
Superdoses de dobutamina foram raramente relatadas. As seguintes medidas são apontadas para servir de guia caso uma superdose ocorra:

Sinais e Sintomas - A toxicidade da dobutamina deve-se geralmente à excessiva estimulação dos receptores beta. A duração de ação da dobutamina é geralmente curta (T1/2 = 2 minutos). Os sintomas de toxicidade podem incluir anorexia, náusea, vômitos, tremor, ansiedade, palpitações, cefaleia, respiração curta e dor torácica tipo angina ou inespecífica. Os efeitos inotrópicos e cronotrópicos da dobutamina sobre o miocárdio podem causar hipertensão, taquiarritmias, isquemia miocárdica e fibrilação ventricular. A hipotensão pode resultar da vasodilatação.
Tratamento - em caso de superdosagem deve-se considerar a possibilidade de superdosagem de diversos medicamentos, interação entre medicamentos, e uma cinética não usual do medicamento no paciente.
As ações iniciais a serem tomadas no caso de uma superdosagem são: interrupção da administração, estabelecer um acesso às vias respiratórias e garantir a oxigenação e a ventilação. Medidas de ressuscitamento devem ser iniciadas imediatamente.
Taquicardias ventriculares graves podem ser tratadas com sucesso com propranolol ou lidocaína. A hipertensão geralmente responde à redução da dose ou interrupção do tratamento.
Se necessário, monitore meticulosamente e mantenha, dentro de limites aceitáveis, os sinais vitais, gases sanguíneos, eletrólitos.
Se o produto for ingerido acidentalmente, pode haver uma absorção imprevisível pela boca e trato gastrintestinal. A absorção do medicamento pelo trato gastrintestinal pode ser diminuída pela administração de carvão ativado, que em muitos casos é mais efetiva que a êmese ou lavagem; deve-se considerar a 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.

Fls 6367
Proc. Nº 023/2023
Ass

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
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 – 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)
23/05/2018	0415555/18-6	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
25/01/2021	0319472/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	1. Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 30/10/2020; 2.Alteração no item 9. Reações Adversas	VPS	12,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB 20 ML
20/04/2021	*será gerado após peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Alteração dos Dizeres Legais.	VPS	12,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB 20 ML

Fls: 6368
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls. 6369
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

ETILEFRIL®

(cloridrato de etilefrina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

10 mg/mL

Fls 6370
Proc. Nº 023/2023
Ass

ETILEFRIL®

cloridrato de etilefrina

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 10 mg/mL: embalagem contendo 6 ampolas de 1 mL.

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
cloridrato de etilefrina ..... 10 mg*
*Equivalente a 8,3 mg de etilefrina.
Veículo: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
ETILEFRIL é indicado para o tratamento da hipotensão normovolêmica aguda, síncope cardiovascular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O efeito da etilefrina administrada intravenosamente foi investigado em um estudo em voluntários sãos tendo-se observado o aumento da frequência de pulso, do débito cardíaco, do volume sistólico, da pressão venosa central e da pressão arterial média. A resistência vascular periférica começou a cair com a infusão de 1-8 mg de etilefrina, porém passou a aumentar nas doses mais altas.
Após a administração intravenosa de propranolol 2,5 mg, observou-se acentuada queda na frequência de pulso, no débito cardíaco, no volume sistólico, na perfusão periférica acompanhado de um ascenção da pressão arterial média. Estes achados indicam que a etilefrina tem efeitos tanto β_1 como α adrenérgico.
Em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com comparação de grupos paralelos, multicêntrico foram observados 3 grupos: (3x 5 mg etilefrina, 3x 10 mg etilefrina 3x placebo por dia). O objetivo do estudo foi o de determinar a eficácia e tolerabilidade de etilefrina no tratamento de hipotensão ortostática sintomática:
a) Tratamento agudo: eficácia e tolerabilidade da dose de 5 e 10 mg de etilefrina;
b) Tratamento crônico: eficácia e tolerabilidade após 14 dias de tratamento com doses diárias de 15 e 30 mg de etilefrina.
A casuística do referido estudo foi de 366 pacientes randomizados: incluídos na análise de eficácia (intenção de tratamento – ITT): 362 pacientes; 3x 10 mg etilefrina: 124 (123); 3x 5 mg etilefrina: 121 (119), placebo: 121 (120). Os principias critérios de inclusão foram: hipotensão ortostática sintomática, pressão arterial sistólica: redução de pelo menos 20 mmHg após 5 min na posição ereta no teste Schellong; frequência cardíaca: aumento não superior a 10 batimentos por minuto 5 min na posição ereta no teste Schellong.
Todos os 3 tratamentos, incluindo o esquema placebo, produziram efeitos clinicamente visíveis sobre a pressão arterial, com vantagem para o esquema etilefrina, conforme avaliado pela resposta da pressão arterial. Esses efeitos foram confirmados (e foram mais pronunciados) no julgamento, por parte dos investigadores, dos sintomas associados com a hipotensão ortostática sintomática (IHBS-A / IHBS-C) e na avaliação global de eficácia.
- Pacientes que responderam ao tratamento: na análise de "intenção de tratamento" (ITT) do parâmetro primário "taxa de resposta" 82,9% dos pacientes tratados com 3x 10 mg e 78,2% dos pacientes no esquema 3x 5mg etilefrina conseguiram resposta em comparação com 73,3% dos pacientes que responderam no esquema placebo (p=0,087 e 0,451).
O efeito agudo de uma dose adicional isolada de 10 mg de etilefrina após 14 dias de tratamento crônico (4° teste Schellong) resultou em uma maior taxa de resposta de 88,6% comparado com 82,9% no 2° teste Schellong. O valor-p para o 4° teste Schellong, comparando o esquema 3x 10 mg de etilefrina ao esquema placebo com o Teste Exato de Fischer (bi-caudal) foi 0,699.
A análise de "intenção de tratamento" (ITT) com 362 pacientes avaliados quanto aos parâmetros secundários revelou os seguintes achados chave:
- Pressão arterial sistólica: corresponde aos resultados relacionados com a dose na variável primária responsiva onde os resultados da pressão arterial sistólica na posição ereta foram dose-dependente, correspondendo a um aumento de 15,0 mmHg na dose de 10 mg, 13,8 mmHg na dose de 5 mg, e 12,6 mmHg no grupo placebo, enquanto a pressão arterial sistólica na posição supina tenha mostrado uma ligeira redução de aproximadamente 5 – 7 mmHg, comparável em todos os três grupos.
- Sintomas clínicos: os sintomas clínicos avaliados mostraram uma redução clinicamente relevante na "Soma Total da Pontuação por Paciente" do IHBS-A (8 itens, avaliados pelos sintomas durante cada teste Schellong) e IHBS-C (22 itens, avaliados por períodos de tempo de 14 dias antes do estudo e durante o tratamento), questionários mostrando vantagens estatisticamente significantes para o esquema etilefrina nos testes de exploração.
- Avaliação global: a avaliação global de eficácia mostrou vantagens marcantes e exploratoriamente significantes na avaliação de cada esquema etilefrina com 85% dos casos avaliados com "bom" ou "satisfatório", comparado com apenas 68% no esquema placebo.
Em conclusão, todos os 3 tratamentos mostraram uma melhoria clínica da doença durante o período do estudo. Este efeito clinicamente visível foi mais pronunciado para etilefrina, especificamente no esquema 3x 10. Foi também confirmado e marcantemente mais pronunciado por efeitos distintos no questionário para os pacientes, avaliando os sintomas clínicos associados à hipotensão ortostática e na avaliação global de eficácia pelos investigadores.
Nos parâmetros subjetivos (os mais importantes critérios para os pacientes acometidos por hipotensão ortostática), as pontuações dos sintomas e a avaliação global, as vantagens para o tratamento com etilefrina (mais aumentada na maioria dos casos na dosagem mais alta de etilefrina) foi mais claramente observada do que nos parâmetros objetivos e atingiu significância exploratória nas análises das diferenças entre grupos.
Assim sendo, os investigadores relataram um bom efeito terapêutico com vantagens clínicas para etilefrina, na comparação do tratamento com etilefrina ao placebo.

Fls 6371
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas
1. Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC. The cardiovascular effects of etilefrine. Eur J Clin Pharmacol 1975;8:41-45.
2. Eberhardt R, Hege H. Efficacy and Tolerability of Etilefrine in Comparison to Placebo in Patients with Symptomatic, Orthostatic Hypotension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
ETILEFRIL contém a etilefrina, um agente simpatomimético de ação direta, com elevada afinidade pelos receptores alfa-1, beta-1 e beta-2. Por este motivo é capaz de potencializar a contratilidade cardíaca e aumentar o desempenho cardíaco, elevando o volume sistólico; adicionalmente eleva o tônus venoso e a pressão venosa central, provocando um aumento do volume sanguíneo circulante. Demonstrou-se um efeito inotrópico positivo em pacientes com função cardíaca normal ou ligeiramente alterada.
O fármaco eleva a pressão sistólica em maior grau que a diastólica. Consequentemente, em caso de alterações cardiovasculares funcionais, o fármaco pode proporcionar uma melhora dos sintomas tais como tontura, cansaço e tendência a desmaio, assim como estabilizar os parâmetros hemodinâmicos.

Farmacocinética
Após a administração intravenosa, a concentração de etilefrina no plasma mostra um declínio biexponencial; a meia vida da fase alfa é de 6,2 minutos, da fase beta terminal é de 2,2 horas. A eliminação renal de etilefrina e seus metabólitos foi de 78,2% após 24 horas. O metabólito principal foi etilefrina conjugada com ácido sulfúrico, cuja eliminação renal foi de 44,4% da dose administrada, dentro de 24 horas. A proporção de etilefrina livre recuperada na urina foi de 28,3%; o ácido 3-hidroximandélico correspondeu a 3,5% do fármaco eliminado por via renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ETILEFRIL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de etilefrina e em pacientes com desregulação hipotensora, a qual produz uma reação hipertensiva ao levantar.
Como ocorre com outros agentes simpatomiméticos, ETILEFRIL não deve ser administrado a pacientes com:
- hipertensão;
- tireotoxicose;
- feocromocitoma;
- glaucoma de ângulo fechado;
- hipertrofia prostática ou adenoma prostático com retenção urinária;
- doença arterial coronária;
- insuficiência cardíaca descompensada;
- cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica;
- estenose das artérias centrais ou válvulas cardíacas.

Este medicamento é contraindicado no primeiro trimestre de gravidez e durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se proceder com precaução em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, distúrbios cardiovasculares graves, *diabetes mellitus* e com hipertireoidismo.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem ser informados de que podem ter efeitos indesejáveis, como tontura, durante o tratamento com ETILEFRIL. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas e se os pacientes tiverem tonturas, devem evitar tarefas tais potencialmente perigosas.

O uso de etilefrina durante competição atlética pode levar a resultados positivos em testes para o uso de substâncias não clínicas, por exemplo, substâncias para melhorar o desempenho atlético.

Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, gravidez e lactação
ETILEFRIL está contraindicado no primeiro trimestre da gravidez e somente deverá ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres após cuidadosa avaliação sobre os riscos e benefícios do tratamento. A etilefrina pode prejudicar a perfusão útero-placentária e provocar um relaxamento uterino. Como não se pode excluir a possibilidade de o fármaco passar para o leite materno, ETILEFRIL está contraindicado durante o período de lactação.
Não foram realizados estudos pré-clínicos com etilefrina com relação à fertilidade. Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade humana.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos de ETILEFRIL podem ser potencializados pela administração concomitante de guanetidina, mineralocorticoides, reserpina, hormônios tireoidianos, simpatomiméticos ou outras substâncias com atividade simpatomimética (como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, anti-histamínicos).
Os hidrocarbonetos alifáticos halogenados em anestésicos inalatórios e glicosídeos cardíacos em doses mais elevadas podem aumentar os efeitos dos agentes simpatomiméticos sobre o coração, provocando, assim, o desenvolvimento de arritmias cardíacas.
A di-hidroergotamina aumenta a absorção enteral de ETILEFRIL, aumentando a sua ação. A atropina pode potencializar o efeito de ETILEFRIL e aumentar a frequência cardíaca.
O efeito dos medicamentos hipoglicemiantes pode ser diminuído.
Agentes bloqueadores adrenérgicos (alfa-bloqueadores e beta-bloqueadores) podem suprimir parcial ou totalmente os efeitos da etilefrina. O tratamento com beta-bloqueadores pode induzir bradicardia reflexa.

Fls 6372
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: líquido límpido, incolor e isento de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Se for indicado o uso intravenoso, deve-se preferir a aplicação por meio de infusão gota a gota. ETILEFRIL injetável não é compatível com solução de levulose.

Infusão intravenosa
A dose deve ser regulada de forma que se consiga atingir os valores de frequência do pulso e de pressão arterial requeridos e deve ser determinada separadamente para cada paciente. Recomenda-se que os pacientes que recebem infusão intravenosa sejam tratados em uma unidade de cuidados intensivos, com monitorização regular de ECG, pressão arterial e pressão venosa central.
Recomendam-se as seguintes velocidades de infusão:
Adultos e crianças maiores de 6 anos: 0,4 mg/min (0,2-0,6 mg/min)
Crianças de 2 a 6 anos: 0,2 mg/min (0,1-0,4 mg/min)
Crianças menores de 2 anos: 0,1 mg/min (0,05-0,2 mg/min)
Para a infusão deve-se utilizar solução fisiológica de NaCl, solução de Ringer com lactato, solução de glicose a 5% ou solução de xilitol a 10% sem nenhum aditivo suplementar.

Injeção intravenosa
Em casos graves de colapso circulatório, ETILEFRIL pode ser administrado por injeção intravenosa lenta. Em adultos deve-se administrar a metade do conteúdo de uma ampola de 10 mg (=0,5 mL); as doses para crianças devem ser correspondentemente menores.

Injeção intramuscular e subcutânea:
Adultos: 1 mL
Crianças de 6 a 14 anos: 0,7-1 mL
Crianças de 2 a 6 anos: 0,4-0,7 mL
Crianças menores de 2 anos: 0,2-0,4 mL
Caso necessário, a dose deve ser repetida a intervalos de 1-3 horas.

Dose diária máxima
Em geral, não devem ser excedidas as seguintes doses diárias máximas:
Adultos e crianças maiores de 6 anos: 50 mg
Crianças de 2 a 6 anos: 40 mg
Crianças menores de 2 anos: 30 mg

9. REAÇÕES ADVERSAS
- Reação comum (>1/100 e <1/10): cefaleia.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): ansiedade, insônia, tremor, inquietação, tontura, arritmia, taquicardia, palpitação, náusea.
- Reação com frequência desconhecida (não foi possível calcular com base nos dados disponíveis): hipersensibilidade (reação alérgica), *angina pectoris*, aumento da pressão arterial, hiperidrose.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Uma superdose aguda ou a injeção intravenosa muito rápida acentua as reações adversas previamente descritas. Adicionalmente, podem ocorrer agitação e vômito. Em lactentes e crianças pequenas, a superdose pode causar depressão respiratória central e coma.
Tratamento
Deve-se instituir um tratamento sintomático adequado. Em caso de superdose grave devem ser adotadas medidas de terapia intensiva. Os sintomas devidos à atividade beta-1-simpatomimética devem ser tratados com beta-bloqueadores, administrados de acordo com as normas terapêuticas habituais para esta classe de fármacos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1220

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Fls 6373
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37.560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 19/11/2014.

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2022	Gerado no peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADEQUAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO (VOCABULÁRIO CONTROLADO) DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL
15/06/2021	2311609/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL
23/02/2015	0160595/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2015	0160595/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2015	- COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS - COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL
24/09/2013	0806706/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2013	0806706/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2013	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução injetável 10 mg/mL

Fls 6374
PROC. Nº 023/2023
Ass 5

Fls 6375
Proc. Nº 023/2023
Ass

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ISOFARMA – SOLUÇÃO DE GLICONATO DE CÁLCIO 10%

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO

97,9 mg/mL

6376
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Isofarma - solução de gliconato de cálcio 10%

gliconato de cálcio

isofarma

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão de gliconato de cálcio 97,9 mg/mL. Caixa contendo 200 ampolas plásticas com 10 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
gliconato de cálcio 10%
Cada mL contém:
gliconato de cálcio (D.C.B. 04478)..... 97,9 mg
Excipiente: sacarato de cálcio e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:
cálcio..... 465 mEq/L

Osmolaridade..... 683 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

É indicado no tratamento dos estados agudos de hipocalcemia (como tetania neonatal); na tetania resultante de insuficiência de paratormônio ou de vitamina D, na alcalose e na prevenção de hipocalcemia durante ou após transfusões.
Este medicamento também é indicado na preparação de soluções para diálise peritoneal ou hemodiálise como restaurador de eletrólitos e no tratamento da hiperpotassemia e no tratamento coadjuvante da hipermagnesia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Como objeto de estudo, a eficiência terapêutica do produto se faz consagrada e registrada no meio científico pelo uso e aplicação na prática da área farmacêutica, estando suas características inscritas e comprovadas pelo compêndio oficial de renome United States Pharmacopeia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cálcio é um elemento fundamental no organismo. Tem participação indispensável na formação dos ossos, na regulação da permeabilidade da membrana celular aos íons sódio e potássio e, consequentemente, na excitabilidade da membrana celular. Desempenha papel importante nos processos de transmissão nervosa, contração muscular, coagulação sanguínea (Fator IV), reações antígeno-anticorpo e de fixação do complemento, fagocitose, secreção e ação de enzimas e hormônios (amilase, catecolaminas), manutenção da contratilidade, ritmo e tonicidade do miocárdio. Ainda tem grande importância nos períodos de gestação, lactação e crescimento, juntamente com a vitamina D e fósforo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes sob medicação digitálica, portadores de cálculo renal e a indivíduos com hipercalcemia.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de administrar este medicamento, é indispensável:
- verificar o prazo de validade;
- não administrá-lo, se houver turvação, depósito ou violação do recipiente;
- deve evitar o extravasamento da solução durante a injeção intravenosa, devido ao risco de dor, erupção cutânea, rubor, descamação ou necrose de pele.

No caso de extravasamento, deve-se interromper imediatamente a infusão do medicamento instalado. Aspirar pela agulha o medicamento extravasado, quando possível. Medidas de suporte, como a realização de compressa quente, utilização de medicamentos e monitorização do paciente, devem ser adotadas.
Há relatos de que o uso deste medicamento envolve risco de uma alteração neurológica do paciente. Administrar este medicamento preferencialmente por infusão intravenosa, pois, por via intramuscular, frequentemente provoca abscesso. A administração intravenosa deve ser lenta para evitar transvasamento da veia e surgimento de sintomas como hiperemia de face ou vasodilatação periférica. Sais de cálcio devem ser administrados cautelosamente a pacientes com insuficiência renal ou cardíaca ou com sarcoidose; eles aumentam o efeito cardíaco dos digitálicos e podem causar intoxicações. Erro de diluição deste medicamento, com infusão de soluções excessivamente concentradas, pode acarretar: aumento da osmolaridade do plasma, sede, agitação, irritabilidade, letargia, tremores, podendo levar a convulsões, além de processo inflamatório da veia utilizada. Informar ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, pois não há segurança quanto ao uso do produto durante essa fase e na lactação. Só deve ser administrado a mulheres grávidas caso seja realmente necessário. Informar também se estiver amamentando. Não é conhecido se solução de Isofarma – solução de gliconato de cálcio 10% é excretada para o leite materno.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Evitar a administração deste medicamento com outros compostos de cálcio. Não combinar com outros fármacos, pois o cálcio é incompatível com vários desses fármacos. Solução de gliconato de cálcio 10% apresenta incompatibilidade com anfotericina B, cefalotina sódica, novobiocina sódica, cefamandol, cloridrato de dobutamina e tetraciclina. Com glicosídeos cardiotônicos: sinergismo; com tetraciclinas, inativação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Isofarma – solução de gliconato de cálcio 10% deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegida da umidade.

Fls 6377
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto Isofarma – solução de gliconato de cálcio 10% ou microfiros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Este produto é frágil podendo sofrer avarias se colidido com materiais e estruturas perfuro cortantes ou impactos. Com o objetivo de manter a integridade do produto, as ampolas devem ser primordialmente armazenadas em caixa de acondicionamento de uso hospitalar, devidamente organizadas em posição vertical (com o bico da ampola sempre para cima) até o momento de sua dispensação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Solução límpida, incolor e isenta de partículas em suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
É administrado por infusão intravenosa lenta.
A administração deste medicamento deve ocorrer da seguinte forma:

Adultos
Como anti-hipocalcêmico ou restaurador de eletrólitos: 970 mg (4,72 mEq Ca^{+2}).
Para tratamento de hiperpotassemia e hipermagnesemia: 1 a 2 g (4,95 a 9,8 mEq Ca^{+2}).

Crianças
Como hipocalcêmico: 200 a 500 mg (0,98 a 2,4 mEq Ca^{+2} respectivamente) como dose única.

Idosos
Também pode ser utilizado por pacientes com mais de 65 anos de idade, desde que sejam observadas as precauções comuns ao mesmo.

MODO DE USAR

Após a abertura da ampola, descartar imediatamente o volume não utilizado.
Não trocar este medicamento com medicamentos diferentes e nem misturá-los. A troca pode ser fatal.

ATENÇÃO:
SEGUNDO A USP (UNITED STATES PHARMACOPEIA), A SOLUÇÃO DEVE ESTAR LÍMPIDA NO MOMENTO DO USO. SE HOUVER CRISTALIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, REDISSOLVER O PRECIPITADO EM ÁGUA MORNA DE ACORDO COM AS SEGUINTES INSTRUÇÕES:
- AQUECER A AMPOLA EM BANHO-MARIA ATÉ TORNAR A SOLUÇÃO LÍMPIDA E APROPRIADA PARA USO;
- ANTES DO USO, RESFRIAR À TEMPERATURA AMBIENTE.

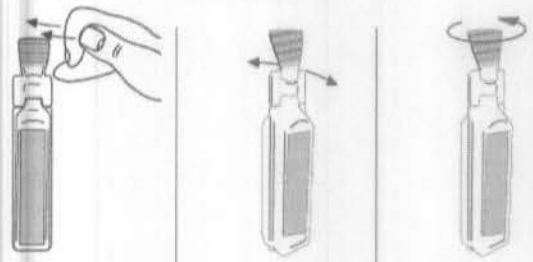
Fls 6378
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÕES DE MANUSEIO PARA SEPARAÇÃO E ABERTURA DAS AMPOLAS - FORMATO 1

1. Segure as ampolas com os bicos voltados para baixo, posicionando a mão de forma a proteger os Twist-off.

2. Pressione com pequena força o polegar direito para frente (45°) e o esquerdo para trás (45°), separando as laterais das ampolas e os twist-off.

3. Continue o movimento contrário dos polegares até que ocorra a separação total.



1. Segure a ampola na posição vertical e dê leves batidas na parte superior.

2. Pressione o Twist-off para frente (45°) e para trás (45°).

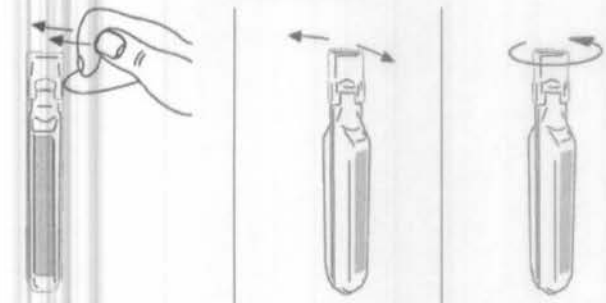
3. Segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido anti-horário.

INSTRUÇÕES DE MANUSEIO PARA SEPARAÇÃO E ABERTURA DAS AMPOLAS - FORMATO 2

1. Segure as ampolas na posição vertical posicionando os dedos de forma a proteger os Twist-off.

2. Pressione com pequena força o polegar direito para frente (45°) e o esquerdo para trás (45°), separando as laterais das ampolas e os twist-off.

3. Continue o movimento contrário dos polegares até que ocorra a separação total.



1. Segure a ampola na posição vertical e dê leves batidas na parte superior.

2. Pressione o Twist-off para frente (45°) e para trás (45°).

3. Segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido anti-horário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Rubor cutâneo, *rash*, dor ou ardor podem indicar extravasamento da solução, que pode resultar em descamação ou necrose da pele.
- Aumento passageiro da pressão arterial, particularmente em pacientes idosos ou hipertensos, pode ocorrer durante a administração intravenosa de sais de cálcio.
- Ardor ou erupção no local da injeção, hipotensão, rubor, formigamento, síncope, sudorese, tontura.
- No caso de ocorrência da "Síndrome hipercalcêmica aguda" podem ocorrer debilidade, náuseas, sonolência e vômitos contínuos.

Fls 6379
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Os sintomas iniciais da hipercalcemia incluem anorexia, boca seca, cefaleia, cansaço ou debilidade não habituais, cefaleia contínua, constipação grave, depressão mental, irritabilidade, sabor metálico e sede.
- Sintomas tardios da hipercalcemia incluem aumento da pressão arterial, confusão, sonolência. Também pode ocorrer o aumento da sensibilidade dos olhos e pele à luz.
- No caso da hipercalcemia grave, pode ser observado um encurtamento do intervalo QT.

Outros sintomas decorrentes da hipercalcemia: dor abdominal, fraqueza muscular, distúrbios mentais, nefrocalcinose, cálculo renal e, em casos severos, arritmias cardíacas e coma. Entretanto, o tratamento dessas reações adversas, como a hipercalcemia severa, pode ser realizado com a administração de cloreto de sódio por infusão intravenosa, para expandir o fluido extracelular. Pode-se administrar, junto ou logo após, furosemida ou outro diurético para aumentar a excreção do cálcio.

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

10. SUPERDOSE

Consultar imediatamente o médico se tiver utilizado este medicamento excessivamente e/ou apresentar quaisquer destes sinais de reações: náuseas, vômitos, anorexia, constipação e distúrbios mentais. Se as concentrações séricas de cálcio forem maiores que 12 mg/100 mL, adotar medidas imediatamente: fazer hidratação com cloreto de sódio 0,9% por infusão intravenosa, forçando a diurese para excretar o cálcio. Monitorar as concentrações séricas de potássio e magnésio com ECG e incluir a hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS. nº: 1.0311.0162
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO nº 5554

Fabricado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Eusébio – CE

Registrado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
CNPJ: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

HISTÓRICO BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
		10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** **9. REAÇÕES ADVERSAS**	VPS BU010/06	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML
29/09/2020	3330002/20-0	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2020	3330002/20-0	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2020	- Alteração no item **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** - Alteração do Responsável Técnico	VPS BU010/05	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML
30/07/2019	1908846/19-9	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	1908846/19-9	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	-Harmonização da forma farmacêutica conforme deliberação ANVISA; - Substituição da frase relativa ao NOTIVISA para o novo sistema: VIGIMED, conforme informativo da SINDUSFAMA (18/02/2019); - Inclusão do desenho "Formato 2" da forma de abertura da ampola. - Alteração do Responsável Técnico - Alteração dos dizeres legais -Ajuste no conteúdo eletrolítico	VPS BU010/04	100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
28/12/2018	1216370/18-8	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2018	1216370/18-8	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2018	Inclusão de texto na bula nos itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e item **9. REAÇÕES ADVERSAS**, em atendimento ao ofício nº 1150693188/2018.	VPS BU010/03	100 MG/ML SOL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE TRANS X 10 ML.
17/12/2018	1185977/18-6	10454 ESPECÍFICO	28/03/2018	0240650/18-1	1877 - ESPECÍFICO -	17/09/2018	Alteração nos dizeres legais em função da transferência de	VPS BU010/02	100 MG/ML SOL INFUS IV CX 200 AMP PLAS PE

Fls 6380
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)		titularidade.		TRANS X 10 ML.
18/07/2017	1484877/17-5	10454 ESPECÍFICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Retirada do site institucional; alteração da arte com novas instruções de manuseio para separação e abertura das ampolas e inclusão de informação em "cuidados de armazenamento do medicamento".	VPS BU010/01	100 MG/ML SOL INJ IV CX 200 AMP PLAS TRANS X 10 ML.
13/12/2013	1051174/13-1	10461 ESPECÍFICO Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VPS BU010/00	TODAS
20/07/2010	591265/10-2	10273 ESPECÍFICO Alteração de Texto de Bula (que não possui bula padrão) Adequação à RDC nº 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC nº 47/2009	VPS	TODAS

Fls 6381
Proc. Nº 023/2023
Ass

CSL Behring

Fls 6382
Proc. Nº 023/2023
Ass

Rhophylac®

imunoglobulina humana anti-D

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução injetável

300 microgramas/2 mL

CSL Behring
Fls 6383
Proc. Nº 023/2023
Ass

Rhophylac®
imunoglobulina humana anti-D

APRESENTAÇÃO
Rhophylac® 300 microgramas: embalagem com 1 seringa preenchida com 2 mL de solução injetável de imunoglobulina humana anti-D (300 microgramas /2 mL) e 1 agulha para injeção.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL da solução contém:
imunoglobulina humana anti-D..... 150 microgramas (750 UI)
Excipientes: glicina, cloreto de sódio, albumina humana e água para injetáveis.
Rhophylac® não contém conservantes.

O produto contém um máximo de 30 mg/mL de proteínas do plasma humano, dos quais 10 mg/mL são de albumina humana utilizada como estabilizante. Pelo menos 95% das outras proteínas do plasma são IgG.
Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG1 84,1%, IgG2 7,6%, IgG3 8,1% e IgG4 1,0%.
Rhophylac® contém no máximo 5 microgramas/mL de IgA.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Prevenção da isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativo.
Profilaxia pré-natal:
-Gravidez/Profilaxia pré-natal na gestação de uma criança RhD-positivo;
-Abortamento/ameaça de abortamento, gravidez ectópica ou mola hidatiforme;
-Hemorragia transplacentária resultante de hemorragia antes do parto, amniocentese, biópsia coriônica, procedimentos de manipulação obstétrica, por exemplo, versão externa ou trauma abdominal.
Profilaxia pós-parto:
-Parto de uma criança RhD-positivo (D, Dfraco, Dparcial).
É considerado que a gravidez tem incompatibilidade RhD quando o feto/bebe é RhD-positivo ou RhD desconhecido ou se o pai é RhD-positivo ou RhD-desconhecido.

Tratamento de pessoas RhD-negativo após transfusões incompatíveis de sangue RhD-positivo ou outros produtos contendo células vermelhas do sangue.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os dados de eficácia apresentados nesta seção baseados nos estudos clínicos ZLB 98-012 e ZLB 98-011, fornecem suporte para a administração de 300 mcg de Rhophylac® pelas vias IM (intramuscular) ou IV (intravenosa) na 28ª semana de gravidez ou até 72 horas após o parto para prevenir a imunização em mulheres RhD-negativo que tiveram um filho RhD-positivo.
O estudo ZLB 98-012 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos, em mulheres RhD- negativo grávidas. Os objetivos primários do estudo foram avaliar o perfil

CSL Behring
6384
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

farmacocinético do Rhophylac® administrado por via IV ou IM a mulheres grávidas na 28ª semana de gravidez e demonstrar a comparabilidade das duas vias de administração para fornecer o efeito protetor de IgG anti-RhD até o nascimento. Os objetivos secundários incluíram avaliações de segurança, tolerabilidade e eficácia de 300 mcg de Rhophylac®. As mulheres que deram à luz crianças RhD-positivo receberam uma segunda dose em até 72 horas após o parto. A via de administração para a profilaxia pós-parto ficou a critério do investigador e da paciente. O desfecho de eficácia foi a prevenção da imunização contra o Rhesus avaliada pela medida dos níveis séricos maternos de IgG anti-RhD 6 meses após o parto de crianças RhD-positivo.

No total, 15 mulheres foram randomizadas para receber 300 mcg de IgG anti-D, via IM ou IV na 28ª semana de gestação. Uma mulher foi excluída do estudo por ser RhD-positivo. Das 14 mulheres restantes, 8 tiveram filhos RhD- positivo. Todas receberam uma dose de 300 mcg de Rhophylac® até 72 horas após o parto. Seis meses após o parto, o teste de Coombs foi negativo para todas as 8 pacientes.

O estudo ZLB 98-011 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos, em mulheres RhD-negativo grávidas. O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de Rhophylac® 300 mcg administrado antes e após o parto em mulheres RhD-negativo com risco de se tornarem imunizadas contra o antígeno Rhesus. O objetivo secundário foi comparar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança das vias de administração IV e IM. As mulheres RhD-negativo receberam Rhophylac® 300 mcg na 28ª semana de gestação e 72 horas após o parto de um bebê RhD-positivo. A medida de resultado de eficácia primária foi a incidência de imunização RhD em pacientes que tiveram filhos RhD-positivo. A eficácia foi avaliada através da busca de anticorpos anti-D (teste de antiglobulina indireto) no sangue antes da administração da 28ª semana e depois de 6 a 9 meses do parto de uma criança RhD-positivo. A análise secundária de eficácia foi a comparação da incidência de imunização RhD entre as mulheres que receberam Rhophylac® pela via IV e pela via IM. Do total de 432 mulheres grávidas, 270 deram à luz um bebê RhD- positivo, das quais 248 pacientes da população Per Protocol (116 receberam Rhophylac® IV e 132 receberam Rhophylac® IM) foram avaliadas para imunização RhD 6 a 11,5 meses após o parto. Passados 6 meses do parto, 23 pacientes foram detectadas com anti-D, das quais 22 pacientes tiveram resultados negativos para anti-D após 9 meses. As outras pacientes foram detectadas como D-fraco somente no teste com papaína. Estas pacientes, foram testadas novamente após 2,5 meses, onde foram negativas para anti-D. Os dados de eficácia não demonstraram nenhuma evidência de imunização contra o antígeno Rhesus em nenhuma paciente tratada com Rhophylac® 300 mcg, administrado tanto pela via IV quanto pela via IM.

Referências

Bichler J, Schöndorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in 489 pregnant RhD-negative women. BJOG. 2003;110:39-45.

MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, et al. Efficacy and safety of a new, 493 chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. Eur J Obstetr Gynecol 494 Reprod Biol. 2004;117:154-161.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Rhophylac® contém anticorpos IgG específicos contra antígenos RhD de eritrócitos humanos. Rhophylac® pode conter também anticorpos contra outros antígenos Rh, por exemplo, anticorpos anti-RhC.

CSL Behring
Fls 6385
Proc. Nº 023/2023
Ass

Prevenção da isoimunização Rh (D)

Durante a gravidez, e especialmente no momento do parto, as hemácias do feto podem entrar na circulação materna. Quando a mulher é RhD-negativo e o feto é RhD-positivo, a mulher pode se tornar imunizada ao antígeno RhD e produzir anticorpos humanos anti-D, que atravessam a placenta e podem causar a hidropsia fetal/doença hemolítica do recém-nascido no próximo filho. A imunização passiva com imunoglobulina humana anti-D previne a imunização ao RhD em mais de 99% dos casos, desde que uma dose suficiente de imunoglobulina humana anti-D seja administrada o mais breve possível após a exposição às hemácias do feto RhD-positivo.
O mecanismo através do qual a imunoglobulina humana anti-D suprime a imunização às hemácias RhD-positivo não é conhecido. A supressão pode estar relacionada à depuração das hemácias Rh(D) positivas da circulação antes de alcançarem sítios imunocompetentes ou pode ocorrer devido a mecanismos mais complexos, que envolvem reconhecimento de antígenos estranhos e apresentação de antígeno por células apropriadas em locais apropriados na presença ou ausência de anticorpos.
Em voluntários sadios do sexo masculino RhD-negativo, ambas as administrações intravenosa e intramuscular de 200 microgramas (1000 UI) de Rhophylac®, 48 horas após a injeção de 5 mL de hemácias RhD-positivo, resultaram na depuração quase completa das hemácias RhD-positivo em 24 horas. Embora a administração intravenosa de Rhophylac® tenha provocado imediatamente o início do desaparecimento de hemácias, o início da eliminação das hemácias após a administração intramuscular foi atrasado, uma vez que a imunoglobulina humana anti-D deve primeiramente ser absorvida do local da injeção. Em média, 70% das hemácias injetadas foram depuradas 2 horas depois da administração intravenosa de Rhophylac®. Após a administração intramuscular, um grau semelhante de depuração de hemácias foi medido após 12 horas.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção e Distribuição
Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos aproximadamente 4 horas após a injeção intramuscular. A imunoglobulina humana anti-D administrada pela via intramuscular é lentamente absorvida na circulação e atinge a concentração máxima em 2 a 3 dias. Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos imediatamente após a injeção intravenosa de IgG, que é rapidamente distribuída entre o plasma e fluido extravascular. Duas a três semanas após a injeção, os níveis séricos estão alinhados e já não pode ser detectada diferença entre as duas vias de administração.
Eliminação
A imunoglobulina humana anti-D tem meia-vida de 3 a 4 semanas. Esta meia-vida pode variar individualmente de paciente para paciente. A meia-vida média em mulheres grávidas com níveis normais de IgG foi de 17 dias.
IgG e complexos IgG são quebrados nas células do sistema reticuloendotelial.

Propriedades toxicológicas
Não existem dados pré-clínicos relevantes para a imunoglobulina humana anti-D. Testes de doses repetidas e estudos de toxicidade embriofetal não foram realizados e são impraticáveis devido à indução e interferência de anticorpos. O potencial de causar efeitos mutagênicos de imunoglobulinas não foi estudado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CSL Behring
Fls 6386
Proc. Nº 023/2023
Ass

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na "seção composição". Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas.
A via intramuscular é contraindicada em pessoas com trombocitopenia grave ou outros distúrbios de hemostasia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso do uso pós-parto, a imunoglobulina humana anti-D deve ser administrada somente para a mãe. Não deve ser administrada no recém-nascido.
O produto não se destina ao uso em indivíduos RhD-positivo ou em indivíduos já imunizados ao antígeno RhD.

Hipersensibilidade/Anafilaxia

Respostas alérgicas à imunoglobulina humana anti-D podem ocorrer mesmo em pacientes que toleraram administrações anteriores. Os pacientes devem ser informados dos sinais precoces de reações de hipersensibilidade inclusive erupção cutânea, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, dificuldade respiratória, hipotensão e anafilaxia. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade do efeito adverso. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.
Caso ocorram sintomas de alergia ou reações anafiláticas, é necessária a suspensão imediata da administração.
A concentração de IgA em Rhophylac® foi considerada abaixo do limite de detecção de 5 microgramas/mL. No entanto, o produto pode conter vestígios de IgA.
Embora a imunoglobulina humana anti-D tenha sido usada com sucesso para tratar pacientes selecionados deficientes em IgA, estes indivíduos possuem potencial para desenvolver anticorpos IgA e podem apresentar reações anafiláticas após a administração de medicamentos derivados de plasma contendo IgA. O médico deve, portanto, avaliar o benefício do tratamento com Rhophylac® em função dos riscos potenciais de reações de hipersensibilidade.

Reações hemolíticas

Pacientes que recebem transfusões incompatíveis, os quais recebem doses muito altas de imunoglobulina humana anti-D, devem ser monitorados clinicamente e por parâmetros biológicos, por conta do risco de reação hemolítica.

Obesidade

Há relatos de que a administração intramuscular de Rhophylac® em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 está associada a um risco de falta de eficácia. Portanto, em pacientes com IMC ≥ 30, é recomendada a administração intravenosa.
Rhophylac® contém até 11,5 mg (0,5 mmol) de sódio por seringa. Isso deve ser levado em consideração para pacientes sob uma dieta controlada de sódio.

Controle de Patógenos

Rhophylac® é produzida a partir de plasma humano.
Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, a seleção de doações individuais, pools de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos derivados de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser

Fls 6387
Proc. Nº 023/2023
Ass

totalmente descartada. Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.
As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), podendo ser de valor limitado contra vírus não envelopados, como o vírus da hepatite A (HAV) ou parvovírus B19.
Há experiência clínica comprovando que hepatite A ou parvovírus B19 não são transmitidos por imunoglobulinas e supõe-se também que o conteúdo de anticorpo contribui de modo importante na segurança viral.
É altamente recomendado que toda vez que Rhophylac® for administrado a um paciente, o nome e o número de lote do produto sejam registrados, de modo a manter uma correlação entre o paciente e o lote do produto.

Uso na gravidez e lactação
Este produto é usado na gravidez e imediatamente após o parto.
Este produto pode ser usado durante o aleitamento.

Doping
Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas
Rhophylac® não causa efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Na ausência de estudos de compatibilidade, Rhophylac® não deve ser misturado com outros medicamentos.

Vacinas de vírus vivo atenuado
A imunização ativa com vacinas de vírus vivo (por exemplo, sarampo, caxumba, rubéola ou varicela) deve ser adiada para 3 meses após a última administração de imunoglobulina humana anti-D, uma vez que a eficácia da vacina de vírus vivo pode ser prejudicada. Se for necessário administrar imunoglobulina humana anti-D dentro de 2 a 4 semanas após a vacinação com vírus vivo, a eficácia dessa vacinação pode ser prejudicada.

Interferência com testes sorológicos
Após a injeção de imunoglobulinas, a elevação transitória de vários anticorpos, transferidos de modo passivo ao sangue dos pacientes, pode levar a resultados falso-positivos em testes sorológicos. A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos, como A, B, Rh (C), Rh (D), pode interferir em alguns testes sorológicos para anticorpos contra hemácias, por exemplo, o teste de antiglobulina (teste de Coombs), particularmente em neonatos RhD-positivo cuja mãe recebeu profilaxia durante o pré-natal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Rhophylac® deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Manter a seringa preenchida embalada no blister dentro do cartucho para proteger da luz.
O prazo de validade é de 36 meses, desde que observados os cuidados de conservação. Rhophylac® não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem do produto.

CSL Behring
Fls 6388
Proc. Nº 023/2023
Ass

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo claro. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos. A solução é ligeiramente hipertônica.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Apenas para uso intravenoso ou intramuscular

Como qualquer produto derivado do sangue, pacientes devem ficar em observação por pelo menos 20 minutos após a administração de Rhophylac®.
Rhophylac® deve atingir a temperatura ambiente (25°C) ou corporal antes de ser utilizado.
Rhophylac® é somente para uso único (uma seringa por paciente). Rhophylac® deve ser inspecionado visualmente para turvações ou depósitos antes da administração. A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.
Qualquer porção do produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado conforme os requerimentos legais.
Rhophylac® pode ser administrado por injeção intramuscular ou intravenosa lenta. Se grandes volumes forem necessários (> 5 mL) e se optar pela via intramuscular, é aconselhável administrá-los em porções divididas em diferentes partes do corpo. Em caso de distúrbios hemorrágicos, onde injeções intramusculares são contraindicadas, Rhophylac® deve ser administrado por via intravenosa.

Obesidade
Em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30, a administração intravenosa deve ser considerada (veja o item 5. Advertências e Precauções).

POSOLOGIA

As doses e programações de doses a seguir são recomendadas com base nos estudos clínicos realizados com Rhophylac®, entretanto, as diretrizes profissionais para o uso da imunoglobulina humana anti-D por via intravenosa ou intramuscular devem ser consideradas em cada país de aplicação.
A dose de imunoglobulina humana anti-D deve ser determinada de acordo com o nível de exposição a hemácias RhD-positivo, e baseada no conhecimento de que 0,5 mL de concentrado de hemácias RhD-positivo ou 1 mL de sangue RhD-positivo é neutralizado por aproximadamente 10 microgramas (50 UI) de imunoglobulina humana anti-D.

a) Prevenção da isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativo

a.1) Profilaxia pré-natal:

A dose recomendada é uma dose única de 300 microgramas aplicada preferencialmente entre as 28ª e 30ª semanas de gravidez, administrada por injeção intravenosa ou intramuscular. Caso a necessidade de profilaxia pré-natal seja identificada após a 30ª semana de gravidez, Rhophylac® não deve ser negado, mas deve ser administrado o quanto antes.

a.2) Profilaxia durante o pré-natal seguida de complicações na gravidez:

Fls 6389
Proc. Nº 023/2023
Ass

Uma única dose 300 microgramas deve ser administrada pela via intravenosa ou via intramuscular o mais breve possível dentro de 72 horas após o evento de risco. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto não deve ser negado, mas administrado o quanto antes. Se necessário, a administração de IgG anti-D deve ser repetida a cada 6 a 12 semanas até o momento do parto.

a.3) Profilaxia pós-parto:

Uma dose única de 300 microgramas (1500 UI) deve ser administrada o mais breve possível, dentro de 72 horas após o parto de uma criança RhD-positivo (D, D fraco, D parcial) por via intravenosa ou intramuscular. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto deve ser administrado o quanto antes. A dose pós-parto deve ser dada mesmo quando a profilaxia durante o pré-natal foi administrada e mesmo se existir uma atividade residual da profilaxia pré-natal no soro da mãe. Se houver suspeita de uma grande hemorragia fetomaterna (volume da hemorragia maior que 4 mL de sangue fetal Rh (D) positivo), por exemplo no caso de anemia fetal ou morte fetal intrauterina, sua extensão deve ser determinada por um método adequado, por exemplo teste de Kleihauer-Betke, para detecção de hemoglobina fetal (HbF) ou citometria de fluxo, que identifica especificamente eritrócitos Rh(D) positivos, doses adicionais de imunoglobulina humana anti-D devem ser administradas conforme indicação (10 microgramas (50UI) para cada 0,5 mL de hemácias fetais ou por 1 mL de sangue fetal Rh(D) positivo).

b) Transfusões incompatíveis de hemácias Rh(D) positivas em pacientes RhD-negativo

A dose recomendada é de 10 microgramа (50 UI) de imunoglobulina humana anti-D por 1 mL de sangue RhD-positivo transfundido ou por 0,5 mL de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos. A dose adequada deve ser determinada em consulta com um especialista em transfusão sanguínea. Testes de acompanhamento para hemácias RhD-positivo devem ser feitos a cada 48 horas, e mais imunoglobulina humana anti-D deve ser administrada até que todos os eritrócitos RhD-positivo sejam depurados da circulação. A via de administração intravenosa é recomendada, uma vez que atinge os níveis plasmáticos adequados de imunoglobulina humana anti-D imediatamente. Se a administração for intramuscular, doses altas devem ser administradas por vários dias. Uma dose máxima de 3000 microgramas (15000 UI) é suficiente mesmo que mais de 300 mL de sangue RhD-positivo ou 150mL de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos tenham sido transfundidos. Devido a um possível risco de hemólise, sugere-se não exceder a dose de 3000 microgramas (15000 UI)

c) População idosa

Como a posologia em caso de transfusões incompatíveis dependem do volume de sangue RhD positivo ou de concentrado de células vermelhas Rh(D) positivas transfundido, a dose recomendada em pacientes idosos (≥65 anos) não é considerada diferente à dos adultos. A dose apropriada, entretanto, deve ser determinada conforme orientações do especialista em transfusão sanguínea.

As recomendações de dose para prevenção da isoimunização ao RhD estão resumidas na tabela abaixo:

Indicação	Momento da administração	Dose
<u>Profilaxia pré-natal:</u> Profilaxia pré-natal programada	De 28 a 30 semanas de gestação	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)

Profilaxia pré-natal seguida de complicações na gravidez	Dentro de 72 horas após o evento de risco	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)*
Profilaxia pós-parto	Dentro de 72 horas após o parto	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)*
Grande hemorragia fetomaterna (> 4 ml)	Dentro de 72 horas após o evento	Dose única de 300 microgramas (1500 UI) **acrescidos de** : • 10 microgramas (50 UI) por 0,5 ml de eritrócitos fetais Rh(D) positivas OU • 10 microgramas (50 UI) por 1 ml de sangue fetalRh(D) positive
Transfusões imcompatíveis	Dentro de 72 horas após a exposição	• 10 microgramas (50 UI) por 0,5 ml de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos transfundidos OU • 10 microgramas (50 UI) por 1 ml sangue Rh(D) positivo transfundido

Fls 6390
Proc. Nº 023/2023
Ass

* Pode haver necessidade de aumento da dose de Rhophylac® caso a paciente seja exposta a uma quantidade maior que 15 mL de eritrócitos fetais RhD-positivos. Neste caso, seguir as mesmas orientações descritas em "grande hemorragia fetomaterna"

9. REAÇÕES ADVERSAS

Quando imunoglobulinas anti-D são administradas pela via intramuscular, dor local e sensibilidade podem ser observadas no local da injeção.

As seguintes reações adversas foram relatadas de 592 pacientes em estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

A frequência foi avaliada usando os seguintes critérios:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1000 ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10000 e ≤ 1000)

Reação muito rara (≤ 1/10000)

Classe sistêmica	**Reação adversa**	**Frequência**
Distúrbio do sistema nervoso	Dor de cabeça	Incomum

Fls 6391
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbio na pele e tecidos subcutâneos	Reação cutânea, Eritema e Prurido.	Incomum
Distúrbio generalizado e no local de injeção	Pirexia, Mal estar, Calafrios.	Incomum
	No local de injeção: Inchaço, Dor, Eritema, Endurecimento, Calor, Prurido e Erupção cutânea.	Rara
Distúrbio do sistema imune	Hipersensibilidade, Choque anafilático	Rara
Distúrbio cardíaco	Taquicardia	Rara
Distúrbio vascular	Hipotensão	Rara
Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal	Dispneia	Rara
Distúrbio gastrointestinal	Náusea, Vômito	Rara
Distúrbio do tecido musculoesquelético e conjuntivo	Artralgia	Rara

Tem havido relatos espontâneos de hemólise intravascular severa quando imunoglobulina humana anti-D é administrada intravenosamente em pacientes Rh positivo com trombocitopenia imune primária. Há relatos de hemólise resultando em morte. A exata frequência deste efeito adverso não é conhecida. Para informações de segurança com relação aos agentes transmissíveis, ver item **Advertências e precauções**.

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

10. SUPERDOSE

Nenhum dado de overdose está disponível. As consequências da superdose são desconhecidas.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 10151.0121
Farm. Resp.: Cristina J. Nakai
CRF – SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring AG**
Berna – Suíça

Envasado e embalado por: **CSL Behring GmbH**
Marburg – Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32
CEP 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ: 62.969.589/0001-98

CSL Behring

Fls 6392
Proc. Nº 023/2023
Ass

SAC
0800 600 8810
sac@cslbehring.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
CCDS_v3.0_v1

CSL Behring

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
12/02/2014	0109364/14-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2014	0064585/14-1	1509 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/05/2014	0355101/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
12/08/2014	0655712/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	0462042/13-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração da AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE	21/07/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
17/10/2014	0937207/14-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

Fls 6393
Proc. Nº 023/2023
Ass

16/12/2015	1092636/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, POSOLOGIA E MODO DE USAR, REAÇÕES ADVERSAS E SUPERDOSE	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
26/10/2016	2428134/16-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
21/12/2016	2627638/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/10/2016	2407759/16-3	1920 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	09/11/2016	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
10/08/2017	1675626/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/07/2015	0643622/15-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	01/08/2016	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
28/02/2018	0153991/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/10/2016	2376929/16-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	29/01/2018	POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

Fls: 6394
Proc. Nº 023/2023
Ass

28/05/2018	0427725/18-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	APRESENTAÇÃO, COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / POSOLOGIA E MODO DE USAR E DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
			02/04/2018	0249401/18-9	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	15/05/2018	COMPOSIÇÃO, PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? / INDICAÇÕES, RESULTADOS DE EFICÁCIA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?/ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
25/11/2020	4163177/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/03/2022	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/05/2021	1814399/21-7	11975 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	11/02/2022	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?, 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?, 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?, 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

Fls 6395
Proc. Nº 023/2023
Ass

CSL Behring

							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO, 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, 9. REAÇÕES ADVERSAS, COMPOSIÇÃO E DIZERES LEGAIS		

Fls 6396
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6397
Proc. Nº 023/2023
Ass

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

NOPROSIL

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO INJETÁVEL

5 mg/mL

6398
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Noprosil

cloridrato de metoclopramida

isofarma

APRESENTAÇÃO
Solução injetável de cloridrato de metoclopramida 5 mg/mL. Caixa com 240 ampolas de plástico de 2 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
cloridrato de metoclopramida 0,5%
cloridrato de metoclopramida monoidratado (D.C.B 11152).....5,27 mg*
*Equivalente a 5 mg de cloridrato de metoclopramida
Excipiente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de:
- Distúrbios da motilidade gastrintestinal;
- Náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).
Noprosil é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrintestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e a segurança antiemética de metoclopramida podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico.
Grumberg et al. (1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia - cisplatina - randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética do cloridrato de metoclopramida em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum 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
Noprosil 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 acelerado. 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.
A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Noprosil 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.

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

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fls 6399
Proc. Nº 023/2023
Ass

Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (Ver em, **"9. 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 Noprosil 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 Noprosil, 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 Noprosil deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM). Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.
A metoclopramida injetável contêm metabissulfito de sódio, o qual pode desencadear reações do tipo alérgica incluindo choque anafilático e de risco à vida ou crises asmáticas menos severas em pacientes suscetíveis. A prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provalvemente baixa, sendo mais frequente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.
A injeção intravenosa de Noprosil 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 (Ver em, **"8. 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)
- Dindrome 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) (Ver em, **"9. REAÇÕES ADVERSAS"**).

Gravidez e lactação
Estudos em pacientes grávidas (>1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre de 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 B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais
Pacientes idosos
A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.

Crianças e adultos jovens
As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose. O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (Ver em, **4. 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.

Fls 6400
Proc. Nº 023/2023
Ass

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:
- Anticolinérgicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos antagonismos mútuos com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.
- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.
- Devido aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessário, 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 coadministrados 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
Noprosil deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da umidade.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto Noprosil ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

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

***Produto resistente a luz na sua embalagem original.**

Este produto é frágil podendo sofrer avarias se colidido com materiais e estruturas perfuro cortantes ou impactos. Com o objetivo de manter a integridade do produto, as ampolas devem ser primordialmente armazenadas em caixa de acondicionamento de uso hospitalar, devidamente organizadas em posição vertical (com o bico da ampola sempre para cima) até o momento de sua dispensação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem

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

Características físicas e organolépticas
Solução límpida, incolor e isenta de partículas em suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Não deve ser misturado a outros medicamentos na mesma aplicação.

Solução injetável via intravenosa
A injeção intravenosa de Noprosil 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 Noprosil 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 Noprosil 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.

6401
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

INSTRUÇÕES DE MANUSEIO PARA SEPARAÇÃO E ABERTURA DAS AMPOLAS

1. Segure as ampolas com os bicos voltados para baixo, posicionando os polegares de forma a proteger os Twist-off.

2. Pressionando com pequena força o polegar direito para frente (45°) e o esquerdo para trás (45°), separando as laterais das ampolas e os twist-off.

3.Continue o movimento contrário dos polegares até que ocorra a separação total.

1. Segure a ampola na posição vertical e dê leves batidas na parte superior.

2. Pressione o Twist-off para frente (45°) e para trás (45°).

3. Segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido anti-horário.

9. REAÇÕES ADVERSAS
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 (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**), síndrome parkinsoniana, acatisia.
Incomum: distonia e discinesia aguda, diminuição do nível de consciência.
Raro: convulsões.
Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após o tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (ver em **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

Fls 6402
Proc. Nº 023/2023
Ass

neonatos (Ver em, "5. 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 (Ver em, "8. "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**" - Administração). Aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (Ver em, "4. **CONTRAINDICAÇÕES**"). Prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes* (Ver em, "5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")

Distúrbios vasculares
Comum: hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.
Incomum: choque, síncope após uso injetável.

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

10. SUPERDOSE
Sinais e Sintomas
Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento
O tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e antiparkinsonianos em adultos).

Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.
Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

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

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS. nº: 1.0311.0166
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO nº 5554

Fabricado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Eusébio – CE

Registrado por:
Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
CNPJ: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DE SÁUDE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS BU021/11	5 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 240 AMP PLAS PEBD TRANS X 2 ML
16/07/2021	2770351/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	- Adequação ao medicamento de referência	VPS BU021/10	5 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 240 AMP PLAS PEBD TRANS X 2 ML
30/10/2020	3791088/20-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	- Alteração do Responsável Técnico - Alteração no item **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**	VPS BU021/09	5 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 240 AMP PLAS PEBD TRANS X 2 ML
09/12/2019	3399766/19-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	- Substituição da frase relativa ao NOTIVISA para o novo sistema: VIGIMED, conforme informativo da SINDUSFAMA (18/02/2019) - Alteração do Responsável Técnico - Melhoria no desenho de instrução de separação de ampolas - Alteração dos dizeres legais	VPS BU021/08	5 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 240 AMP PLAS PEBD TRANS X 2 ML
31/01/2019	0095940/19-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2018	1180661/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2018	Adequação no item COMPOSIÇÃO para inclusão de equivalência farmacêutica e adequação ao medicamento de referência cloridrato de metoclopramida – TEUTO.	VPS BU021/07	5 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 240 AMP PLAS PEBD TRANS X 2 ML

Fls 6403
Proc. Nº 023/2023
Ass

17/12/2018	1186370/18-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0241740/18-5	1995 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	17/09/2018	Alteração nos dizeres legais em função da transferência de titularidade.	VPS BU021/06	5 MG/ML SOL INJ IV/IM CX 240 AMP PLAS PEBD TRANS X 2 ML
09/12/2016	2579967/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Exclusão da apresentação não comercializada da caixa com 200 ampolas em "Apresentação"; Atualização do desenho com instruções de manuseio para separação e abertura das ampolas e Exclusão da frase elaborada pela empresa de instruções para cuidados de armazenamento do medicamento do item "Advertências e Precauções" e inserida com atualização no item "Cuidados de Armazenamento do Medicamento".	VPS BU021/05	5 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 240 AMP PLAS TRANS ANTI-UV X 2 ML
24/07/2015	0655157/15-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014	0210453/14-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Advertências 5. Advertências e Precauções	VPS BU021/04	5 MG/ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS POLIET TRANS ANTI-UV X 2 ML; 5 MG/ML SOL INJ CX 240 AMP PLAS POLIET TRANS ANTI-UV X 2 ML
24/04/2015	0354601/15-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0163687/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Identificação do Medicamento 8.Posologia e Modo de Usar Dizeres Legais	VPS BU021/03	5 MG/ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS POLIET TRANS ANTI-UV X 2 ML; 5 MG/ML SOL INJ CX 240 AMP PLAS POLIET TRANS ANTI-UV X 2 ML
20/06/2014	0489552/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2013	0492078/13-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2013	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 10. Superdose	VPS BU021/02	5 MG/ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS POLIET TRANS ANTI-UV X 2 ML
12/12/2013	1050087/13-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2013	0243973/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico da ANVISA.	VPS BU021/01	5 MG/ML SOL INJ CX 200 AMP PLAS POLIET TRANS ANTI-UV X 2 ML

Fls 6404
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 6405
Proc. Nº 023/2023
Ass

Oxacilil
(oxacilina sódica)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Pó para solução injetável
500 mg

FRESENIUS KABI

Fls 6406
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Oxacilil

oxacilina sódica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: Oxacilil
Nome genérico: oxacilina sódica

APRESENTAÇÃO
Pó para solução injetável

Oxacilil 500 mg: Caixa com 50 frascos-ampola de vidro transparente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém 550 mg de oxacilina sódica equivalente a 500 mg de oxacilina base.
Excipiente: fosfato de sódio dibásico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Oxacilil (oxacilina sódica) é indicado no tratamento de infecções por estafilococos produtores de penicilinase, sensíveis ao fármaco. Estudos bacteriológicos deverão ser realizados inicialmente para se determinar os micro-organismos causadores e sua sensibilidade à oxacilina.
Oxacilil (oxacilina sódica) pode ser usado antes da avaliação dos resultados dos testes laboratoriais para se iniciar a terapia em pacientes com suspeita de infecção estafilocócica (estafilococos produtores de penicilinase).
Oxacilil (oxacilina sódica) deve ser usado somente em infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase.
Este medicamento não deve ser utilizado para o tratamento de infecções causadas por micro-organismos sensíveis a penicilina G.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Abrams e cols. randomizaram 37 usuários de droga endovenosa, dos quais 20 apresentavam endocardite infecciosa aguda e subaguda do coração direito necessitando terapia com uma penicilina resistente à penicilinase (oxacilina). Dez pacientes foram randomizados para receber monoterapia com oxacilina (12g/dia) durante quatro semanas e 10 pacientes foram randomizados para receber terapia combinada com oxacilina e gentamicina (80mg a cada 8h) nas primeiras duas semanas. A terapia combinada com a gentamicina foi tão efetiva quanto a monoterapia com oxacilina por quatro semanas, não tendo ocorrido ausência de resposta clínica ou microbiológica em nenhum dos grupos (RR 1,0, IC 95% 0,02–45, 64) [1].
As diretrizes baseadas em evidências do *American Heart Association* para o diagnóstico e tratamento da endocardite infecciosa recomendam o uso da oxacilina em infusão intermitente (dose diária total de 12 gramas administrada a cada 4 ou 6 horas) por até 6 semanas quando o agente etiológico for *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina [2].
O uso consagrado da oxacilina no tratamento das infecções em pele e tecidos moles (Outros transtornos dos tecidos moles, não classificados em outra parte) pode ser demonstrado pelas recomendações para uso deste antimicrobiano nas Diretrizes para o Manejo de Infecções de Pele e Tecidos Moles elaborada pela *Infectious Diseases Society of America*, no qual o uso da oxacilina é recomendado para o tratamento do impetigo e das infecções de pele, fascia e músculo que cursam com necrose e nas quais o agente etiológico for *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina [3].
Wynn e cols conduziram uma análise retropectiva de 1.515 pacientes portadores de infecções por *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina que foram tratados com monoterapia com antimicrobianos administrados por via parenteral. A avaliação de eficácia foi possível de ser realizada em 1.252 pacientes. As condições clínicas avaliadas foram: Infecção pós-traumática de ferimento (n=331), infecções em pele e tecidos moles (Outros transtornos dos tecidos moles, não classificados em outra parte; n=273), osteomielite aguda hematogênica (n=165) artrite piogênica (n=153), bacteremia (n= 100), osteomielite crônica (n=94), infecções em próteses articulares (Infecção e reação inflamatória devidas à prótese articular interna; n=52), endocardite aguda não especificada (n=30), discite (n=30) e infecções em cateteres (n=24). Os seis antibióticos mais

FRESENIUS KABI
Fls 6407
Proc. Nº 023/2023
Ass

frequentemente utilizados (ceftriaxona, cefazolina, vancomicina, oxacilina, nafcilina e clindamicina) apresentaram resultados equivalentes nos resultados de eficácia [4].

Referências bibliográficas

1 Abrams B, Sklaver A, Hoffman T et al. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. Ann Intern Med 1979; 90: 789–91 apud Yung D, Kottachchi D, Neupane B, Haider S, Loeb M. Antimicrobials for right-sided endocarditis in intravenous drug users: a systematic review. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60: 921–928.

2 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111: 394-434.

3 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis.; 2005;41:1373-406.

4 Wynn M, Dalovisio JR, Tice AD, Jiang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy for Infections With Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. Southern Medical Association 2005;98: 590-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A oxacilina sódica é uma penicilina semissintética, ácido-resistente e penicilinase-resistente. Cada grama de Oxacilil (oxacilina sódica) contém aproximadamente 2,5 mEq de sódio.

Microbiologia: As penicilinas penicilinase-resistentes exercem uma ação bactericida contra micro-organismos sensíveis durante a multiplicação ativa. Todas as penicilinas inibem a biossíntese da parede celular bacteriana.

A oxacilina é ativa contra a maioria dos cocos gram-positivos, incluindo os estreptococos beta-hemolíticos, pneumococos e estafilococos não-produtores de penicilinase. Devido à sua resistência à enzima penicilinase, a oxacilina é ativa também contra estafilococos produtores de penicilinase.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A oxacilina é rapidamente absorvida após injeção intramuscular. Os picos séricos de oxacilina são atingidos em aproximadamente 30 minutos após a administração. Após injeção intramuscular de uma dose única de 250 mg ou 500 mg de oxacilina em adultos saudáveis, os picos médios de concentração sérica são 5,3 e 10,9 µg/mL, respectivamente.

Distribuição: A oxacilina se liga às proteínas séricas em uma taxa de 89% a 94%, principalmente à albumina. A oxacilina é distribuída para os líquidos sinovial, pleural e pericárdio, bile, escarro, pulmões e ossos. Com doses normais, concentrações insignificantes de oxacilina são alcançadas nos fluidos cérebro-espinhal e ascítico.

Metabolismo e eliminação: A meia-vida sérica de oxacilina em adultos com função renal normal é de 0,3 a 0,8 horas.

A oxacilina é parcialmente metabolizada em metabólitos microbiologicamente ativos e inativos. A oxacilina e seus metabólitos são rapidamente excretados na urina por secreção tubular e filtração glomerular. A oxacilina é excretada também na bile. A oxacilina não é dialisável.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Oxacilil (oxacilina sódica) é contraindicado para pacientes que mostraram hipersensibilidade a qualquer uma das penicilinas ou a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Reações anafiláticas graves e ocasionalmente fatais ocorreram em pacientes tratados com penicilina. Reações anafiláticas sérias requerem tratamento de emergência imediato. Como com qualquer penicilina, uma investigação cuidadosa sobre a sensibilidade ou reações alérgicas a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos, deve ser realizada antes da prescrição deste produto.

Há evidência clínica e laboratorial de sensibilidade cruzada entre antibióticos betalactâmicos bicíclicos, incluindo as penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, 1-oxa-betalactâmicos e carbapenemos. Se ocorrer uma reação alérgica durante a terapia, o fármaco deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser tomadas.

O uso de antibióticos pode resultar no supercrescimento de micro-organismos resistentes. Se ocorrer uma superinfecção, deve ser iniciado um tratamento apropriado e a descontinuação do fármaco deve ser considerada.

Foi relatado colite pseudomembranosa com praticamente todos agentes antibacterianos, que pode variar de moderada a grave com risco de morte.
Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de agentes antimicrobianos. Medidas terapêuticas devem ser tomadas após o estabelecimento do diagnóstico.
Estudos bacteriológicos devem ser realizados para determinar os organismos causadores e sua sensibilidade às penicilinas penicilinase-resistentes.
No tratamento de infecções suspeitas por estafilococos, a terapia deve ser alternada para outro agente ativo se o teste de cultura for insuficiente para demonstrar a presença de estafilococos.
Deverá ser avaliado periodicamente o funcionamento dos sistemas renal, hepático e hematopoiético durante terapia prolongada com oxacilina sódica. Culturas de sangue, contagem de leucócitos e diferencial das células devem ser obtidos antes do início da terapia e pelo menos uma vez por semana durante o tratamento com oxacilina sódica.
Deverá ser realizado urinálise periódica, determinações de ureia no sangue, creatinina, concentrações de transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) durante a terapia com este medicamento. Deve-se considerar possíveis alterações na dosagem se estes valores estiverem muito elevados.
Uso durante a gravidez e amamentação: A segurança durante a gravidez não foi estabelecida. Os estudos de reprodução realizados em camundongos, ratos e coelhos não revelaram evidência de fertilidade prejudicada ou dano ao feto devido às penicilinas penicilinase-resistentes. Enquanto a experiência com penicilinas durante a gravidez em seres humanos não tem mostrado evidência conclusiva de efeitos adversos sobre o feto, estudos adequados ou bem controlados não têm sido realizados para excluir esta possibilidade.
Visto que os estudos de reprodução animal nem sempre predizem a resposta humana, este fármaco só deverá ser usado durante a gravidez quando estritamente necessário.
A oxacilina é excretada no leite humano. Portanto, a administração de oxacilina em mulheres lactantes deve ser exercida com cautela.
Categoria de risco na gravidez: B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso em idosos: Não há recomendações especiais para pacientes idosos.
Uso em crianças: Devido ao desenvolvimento incompleto da função renal nos recém-nascidos, as penicilinas penicilinase-resistentes (especialmente a meticilina) podem não ser completamente excretadas, resultando em níveis sanguíneos anormalmente altos. Nestes pacientes é aconselhável a determinação frequente dos níveis sanguíneos e o ajuste de dosagem é necessário.
Todos os recém-nascidos tratados com penicilinas devem ser cuidadosamente monitorizados na evidência clínico-laboratorial de efeitos tóxicos ou adversos.
Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: Não existem estudos em longo prazo conduzidos em animais com estes fármacos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A probenecida aumenta e prolonga os níveis séricos de penicilina. A administração concomitante de probenecida com penicilinas reduz o grau de excreção pela inibição competitiva da secreção tubular renal de penicilina.
Aminoglicosídeos e penicilinas são fisicamente e/ou quimicamente incompatíveis e podem inativar um ao outro mutuamente in vitro. In vitro a mistura de penicilina penicilinase-resistente e aminoglicosídeos deve ser evitada durante a terapia concomitante, e os fármacos devem ser administrados separadamente. A penicilina pode inativar os aminoglicosídeos nas amostras de soro in vitro dos pacientes recebendo ambos os fármacos, que pode produzir erroneamente resultados diminuídos de doseamentos séricos de aminoglicosídeos nas amostras de soro.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Oxacilil (oxacilina sódica) deve ser mantido na sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Oxacilil (oxacilina sódica) têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após reconstituição, a solução poderá ser mantida em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 3 dias ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por 1 semana.
Após reconstituição com posterior diluição, a solução poderá ser mantida em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 6 horas.
Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem. Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40 x 1,2 mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Deve-se, portanto, inspecionar cuidadosamente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Agulhas 25 x 0,8 mm, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos.

Fls 6409
Proc. Nº 023/2023
Ass

No preparo e administração de soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Infecção em Serviços da Saúde quanto à desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de equipamentos de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.
A rolha de borracha do frasco-ampola não contém látex.
Características físicas e organolépticas do produto: Pó fino, cristalino, branco e inodoro ou com leve odor. Após reconstituição, 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

Oxacilil (oxacilina sódica) pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

Para uso intramuscular: Adicionar 2,7 mL de água para injetáveis ao frasco de 500 mg. Agitar bem até obter uma solução límpida. Após reconstituição, o frasco deverá conter aproximadamente 250 mg do fármaco ativo por 1,5 mL de solução.

As injeções intramusculares devem ser aplicadas profundamente em um músculo grande, como o glúteo maior, e deve-se ter cautela durante a aplicação para evitar dano no nervo ciático.

Para uso intravenoso direto: Usar água para injetáveis ou solução de cloreto de sódio 0,9%. Adicionar 5 mL ao frasco-ampola de 500 mg. Retirar o conteúdo total e administrar lentamente, durante um período de aproximadamente 10 minutos. Na administração intravenosa, particularmente em pacientes idosos, deve-se ter cautela durante a aplicação devido à possibilidade de ocorrer tromboflebite.
A administração muito rápida pode causar crises convulsivas.

Frasco-ampola Oxacilil (oxacilina sódica)	Via de administração	Solução reconstituinte	Volume de reconstituinte a ser adicionado	Volume aproximado da solução reconstituída	Concentração aproximada da solução reconstituída
500 mg	Intramuscular	água para injetáveis	2,7 mL	3,08 mL	162,34 mg/mL
	Intravenoso direto	água para injetáveis	5 mL	5,37 mL	93,11 mg/mL
		solução de cloreto de sódio 0,9%			

Para administração por infusão intravenosa: Reconstituir como indicado anteriormente (para uso intravenoso direto) antes de diluir com a solução intravenosa.

Soluções intravenosas: cloreto de sódio 0,9%; glicose 5%; solução glicofisiológica e solução de ringer com lactato.
Somente as soluções listadas acima poderão ser usadas para infusão intravenosa de Oxacilil (oxacilina sódica). A concentração do antibiótico deverá encontrar-se no intervalo de 0,5 a 2 mg/mL. A concentração do fármaco, a taxa e o volume da infusão deverão ser ajustados de forma que a dose total de oxacilina seja administrada antes que o fármaco perca sua estabilidade na solução em uso. Se a solução ficar espumosa, o frasco deve ficar em repouso por aproximadamente 15 minutos.
Oxacilil (oxacilina sódica) não deve ser misturado com aminoglicosídeos na seringa, fluído intravenoso ou administração em série devido à inativação mútua e perda da atividade antibacteriana que pode ocorrer. No geral, é aconselhável administrar estes antibióticos separadamente.

POSOLOGIA

Cada frasco-ampola de Oxacilil (oxacilina sódica) para uso intramuscular ou intravenoso contém, sob a forma de sal sódico, o equivalente a 500 mg de oxacilina.
Estudos bacteriológicos devem ser realizados para determinar os organismos causadores e sua sensibilidade às penicilinas penicilinase-resistentes. A duração da terapia varia de acordo com o tipo e com a severidade das infecções como também de acordo com todas as condições do paciente. Portanto, esta deve ser determinada de acordo com a resposta clínica e bacteriológica do paciente. A terapia deve ser continuada durante pelo menos 48 horas após o paciente tornar-se afebril, assintomático e possuir culturas negativas. Nas infecções graves por estafilococos, a terapia com penicilina penicilinase-resistente deve ser continuada por pelo menos 14 dias. O tratamento de endocardite e osteomielite podem requerer uma terapia de longa duração.

FRESENIUS KABI

6410
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Para infecções leves a moderadas das vias aéreas superiores e infecções localizadas da pele e tecidos moles:
- Adultos e crianças pesando 40 kg ou mais: 250 a 500 mg, cada 4 a 6 horas.
- Crianças pesando menos de 40 kg: 50 mg/kg/dia em doses igualmente divididas, a cada 6 horas.

Os dados de absorção e excreção indicam que doses de 25 mg/kg/dia proporcionam níveis terapêuticos adequados para prematuros e neonatos.

Para infecções mais graves, tais como das vias aéreas inferiores ou infecções disseminadas:
- Adultos e crianças pesando 40 kg ou mais: 1g ou mais, a cada 4 a 6 horas.
- Crianças pesando menos de 40 kg: 100 mg/kg/dia ou mais, em doses igualmente divididas, a cada 4 a 6 horas.

Insuficiência renal: O ajuste da dosagem, geralmente, não é necessário em pacientes com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipersensibilidade: Clinicamente, observam-se dois tipos de reações alérgicas à penicilina: imediatas e tardias. As reações imediatas ocorrem normalmente dentro de 20 minutos após a administração e, em termos de gravidade, vão desde urticária e prurido até angioedema, laringoespasmo, broncoespasmo, hipotensão, colapso vascular e óbito. Tais reações anafiláticas imediatas são muito raras e estas geralmente ocorrem após a terapia parenteral; entretanto, foram observadas em pacientes recebendo terapia oral. Outro tipo de reação imediata, acelerada, pode ocorrer 20 minutos a 48 horas após a administração e incluiu urticária, prurido e febre.

Ainda que ocasionalmente ocorra edema de glote, laringoespasmo e hipotensão, a fatalidade é rara.

As reações alérgicas tardias na terapia com penicilina ocorrem comumente após 48 horas e às vezes até duas a quatro semanas após o início da terapia. As manifestações deste tipo de reação incluem sintomas de debilidade orgânica (por exemplo: febre, mal estar, urticária, mialgia, artralgia, dor abdominal) e várias erupções cutâneas.

Gastrintestinal: Podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia, estomatite, língua vilosa nigra e outros sintomas de irritação gastrintestinal. Raramente relatou-se a associação antibiótica de colite pseudomembranosa com penicilina penicilinase-resistente.

Neurológico: Reações neurotóxicas similares àquelas observadas com a penicilina G (por exemplo: letargia, confusão, contração muscular, mioclonus multifocal, ataque epileptiforme localizado ou generalizado) podem ocorrer com grandes doses intravenosas de penicilinas penicilinase-resistentes, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

Renal: Danos aos túbulos renais e nefrite intersticial foram associados à administração de meticilina sódica e infrequentemente com a administração de nafcilina, oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina. As manifestações desta reação incluem erupção cutânea, febre, eosinofilia, hematúria, proteinúria e insuficiência renal. A nefropatia não parece estar relacionada com a dose e geralmente é reversível com a interrupção da terapia.

Hematológico: Eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia, granulocitopenia e depressão da medula óssea foram associadas ao uso de penicilina penicilinase-resistente.

Hepático: hepatotoxicidade, caracterizada por febre, náuseas e vômitos, em conjunto com testes de função hepática anormais, principalmente níveis elevados na transaminase glutâmico oxaloacética, foram associados ao uso de penicilina penicilinase-resistente. Foi relatado aumento transitório assintomático nas concentrações séricas de fosfatase alcalina, transaminase glutâmico oxaloacético (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP).

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

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose acidental, consultar o médico imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0041.0179

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis-GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

FRESENIUS KABI

Fls 6411
Proc. Nº 023/2023
Ass

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME – 20001201V07

SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

FRESENIUS KABI

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/11/2022	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	
12/07/2021	2703464/21-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
							1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

Fls 6412
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

23/04/2021	1554362/21-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
15/03/2021	1008392/21-8	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	10/09/2020	3073929/20-2	1995 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	16/11/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
26/01/2018	0066176/18-7	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Renotificação para disponibilização da bula no bulário eletrônico, conforme Fale Conosco, protocolo 2017813691.	VP	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
30/06/2017	1331950/17-7	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
14/10/2016	2390356/16-2	10756 – Similar – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 7. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
19/10/2015	0920429/15-6	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML

Ass
PROC. Nº 023/2023
6413

FRESENIUS KABI

17/10/2014	0936364/14-5	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
23/05/2014	0406789/14-4	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML
02/09/2013	0732455/13-3	10457 - Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	500MG PO SOL INJ IM IV CX 50 FA VD TRANS X 10ML

Fls. 6414
Proc. Nº 023/2023
Ass

FRESENIUS KABI

Fls 6415
Proc. Nº 023/2023
Ass

Solução Glicofisiológica
cloreto de sódio + glicose

9 mg/mL + 50 mg/mL

Forma farmacêutica e apresentações:
Solução injetável

Caixa contendo frasco plástico transparente com 250, 500 e 1000 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 100 mL de solução contém:
cloreto de sódio.....0,9 g (0,9%)
glicose.....5,0 g (5,0%)
água para injetáveis q.s.p.....100 mL
Excipientes: água para injetáveis

Conteúdo eletrolítico:

Na^+	154 mEq/L
Cl^-	154 mEq/L
Osmolaridade teórica	586 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A solução Glicofisiológica é indicada na reidratação, como fonte de energia e como veículo para preparo de outros medicamentos injetáveis compatíveis.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Na infusão intravenosa de uma solução Glicofisiológica, o cloreto de sódio fornece os íons essenciais (sódio e cloro) para manter a tensão osmótica do fluido e dos tecidos extracelulares. Já a glicose é um monossacarídeo que fornece uma fonte de energia.

Propriedades farmacocinéticas:
Na infusão intravenosa de uma solução Glicofisiológica, a glicose é metabolizada por meio do ácido pirúvico ou láctico, em dióxido de carbono e água, com a liberação de energia. Todas as células do corpo são capazes de oxidar a glicose, o que a torna a principal fonte de energia no metabolismo celular.

3. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para pacientes com a função renal, cardíaca ou hepática comprometidas.

Fls 6416
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A solução glicosada deve ser usada com grande precaução em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave, e em estados clínicos nos quais exista edema com retenção de sódio. A solução injetável de glicose com baixa concentração de eletrólitos não deve ser administrada simultaneamente com sangue através do mesmo equipo de administração devido à possibilidade de pseudoaglutinação ou hemólise.
A administração intravenosa de solução Glicofisiológica pode causar sobrecarga de fluidos e/ou solutos, resultando em diluição das concentrações séricas, super hidratação, estados congestivos ou edema pulmonar. O risco de ocorrência de diluição é inversamente proporcional ao risco de concentração eletrolítica. O risco da sobrecarga de soluto causar estados congestivos com edema pulmonar e periférico é diretamente proporcional à concentração de eletrólitos das injeções.

A administração excessiva da solução Glicofisiológica injetável pode resultar em significante hipopotassemia. Em pacientes com função renal diminuída, a administração da solução glicofisiológica pode causar retenção de sódio.

A solução Glicofisiológica deve ser usada com cuidado em pacientes com *diabetes mellitus* subclínica ou evidente.

Devem ser tomados cuidados na administração em pacientes recebendo corticosteróides, corticotropina ou medicamentos que possam causar retenção de sódio.

A solução Glicofisiológica, especialmente em crianças e idosos, não deve ser infundida rapidamente, nem por períodos prolongados. Em pacientes com deficiência de potássio, a infusão da solução Glicofisiológica aumentará a perda de tal íon, desta forma, suplementos de potássio também devem ser administrados a estes pacientes.

A infusão da solução Glicofisiológica deve ser restrita em alguns grupos de risco, como pacientes com a função renal comprometida, insuficiência cardíaca, hipertensão, edema periférico e pulmonar, toxemia da gravidez.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Adultos e crianças:
O volume e a velocidade de infusão dependerão da necessidade individual de cada paciente e do parecer médico, considerando-se idade, peso, condições clínicas e parâmetros laboratoriais. O uso excessivo ou a administração rápida de solução injetável de glicose em crianças de baixo peso pode causar aumento da osmolaridade e hemorragia.

Idosos:
Uma redução no volume e na velocidade de infusão poderá ser necessária, a fim de evitar uma sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e renal. Além disso, deve-se ter cautela extra, uma vez que pacientes idosos podem apresentar diversas co-morbidades, ou utilizar diversos medicamentos simultaneamente.

Gravidez e lactação:

CATEGORIA DE RISCO NA GRAVIDEZ: 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.

FRESENIUS KABI

Fls 6417
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cuidado ao administrar a solução Glicofisiológica a pacientes que estejam sendo tratados com corticoesteroides ou corticotropinas.
Estudos envolvendo interações droga/droga e droga/alimento não foram realizados com solução Glicofisiológica.

Testes laboratoriais:
Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base durante a terapia parenteral prolongada, ou sempre que a condição do paciente demonstrar necessidade de tais avaliações.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a temperatura ambiente (15 – 30°C). Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

A Solução Glicofisiológica é uma solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.
Isento de PVC e látex.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

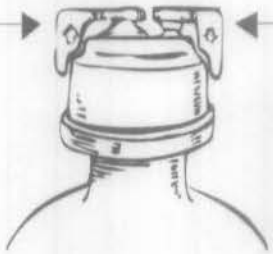
7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A Solução Glicofisiológica deve ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Antes da preparação:
Verificar se a solução está límpida, incolor e isenta de partículas visíveis, se o frasco está danificado ou com vazamento da solução, e, ainda, se não ultrapassou o prazo de validade.

A SOLUÇÃO GLICOFISIOLÓGICA NÃO POSSUI CONSERVANTES. APÓS A ABERTURA DO RECIPIENTE A SOLUÇÃO DEVE SER ADMINISTRADA IMEDIATAMENTE. O CONTEÚDO NÃO UTILIZADO DEVE SER DESCARTADO.

Preparação:



(Figura 1)

Fls 6418
Proc. Nº 023/2023
Ass

Técnica de infusão:
1 – Identifique o ponto de infusão através do tamanho e da seta indicativa no lacre;
2 – Quebre o lacre do ponto de infusão;
3 – Feche a pinça reguladora de fluxo do equipo de infusão;
4 – Segure o frasco e introduza totalmente a ponta perfurante do equipo, utilizando técnica asséptica;
5 – Instale o frasco em um suporte de soro e proceda conforme a rotina adotada pelo serviço;

Técnica de Aditivação de Medicamentos:
1 – Utilizando técnica asséptica, prepare a seringa contendo o medicamento a ser aditivado;
2 – Identifique o ponto de aditivação, através do tamanho e da seta indicativa do lacre;
3 – Quebre o lacre do ponto de ativação;
4 – Segure o frasco, introduza a agulha totalmente;
5 – Aditive o medicamento;
6 – Agite o frasco para misturar o medicamento.

Posologia:
A solução Glicofisiológica deve ser administrada por infusão intravenosa, devendo-se adaptar a dose para suprir a necessidade basal do organismo. A dose depende da idade, peso e quadro clínico e das necessidades de glicose e fluido do paciente, devendo ser determinada pelo médico.

8. REAÇÕES ADVERSAS

A infusão intravenosa da solução Glicofisiológica pode ocasionar trombose. Caso a infusão ultrapasse um período de 12- 24 horas, uma outra veia deverá ser escolhida para infusão.
As reações adversas gerais incluem náuseas, vômito, diarreia, cólicas abdominais, redução da lacrimação, taquicardia, hipertensão, falência renal e edema pulmonar. Em pacientes com ingestão inadequada de água, a hipernatremia pode causar sintomas respiratórios como edema pulmonar, embolia ou pneumonia. A infusão intravenosa pode conduzir ao desenvolvimento de distúrbios líquidos e eletrolíticos incluindo a hipocalemia, hipomagnesemia e a hipofosfatemia.
As reações adversas que podem ocorrer devido à solução ou à técnica incluem resposta febril, infecção no ponto de injeção, trombose venosa ou flebite irradiando-se a partir do ponto de injeção, extravasamento e hipervolemia.
Caso ocorra uma reação adversa, interrompa a infusão, avalie o paciente e institua medidas terapêuticas apropriadas.

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

9. SUPERDOSE

A superdosagem pode levar à sobrecarga de fluido, desequilíbrio de eletrólitos e possível hiperglicemia. A hiperglicemia pode ser tratada com insulina e a sobrecarga de fluido com diurético. Os distúrbios de eletrólitos podem ser tratados com fluidos com ou sem sódio.

FRESENIUS KABI

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0011

Fls 6419
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda
Aquiraz - CE

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira
SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

FRESENIUS KABI

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**
23/04/2021	---	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	10. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas apresentações ativas.
01/03/2019	0196003192	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Todas as apresentações ativas
							CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		

Fls 6420
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6421
Proc. Nº 023/2023
Ass

citrato de fentanila

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA.

Solução injetável
50mcg/mL

FRESENIUS KABI

citrato de fentanila

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

6422
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
citrato de fentanila

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 50 mcg/mL
Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2 mL ou 10 mL.

USO EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável estéril contém 78,5 mcg de citrato de fentanila (equivalente a 50 mcg de fentanila).
Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Citrato de fentanila 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Citrato de fentanila é um analgésico opioide que se caracteriza pelas seguintes propriedades: rápida ação, curta duração e elevada potência (100 vezes maior do que a da morfina).
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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Citrato de fentanila solução injetável é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e precauções
Depressão respiratória
Assim como com outros opioides potentes, a 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 CO_2,

FRESENIUS KABI
Fls. 6423
Proc. Nº 023/2023
Ass.

afetando, então, a respiração no 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 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 concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou um 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.

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 pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com citrato de fentanila.

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").

Rigidez muscular

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.
Citrato de fentanila 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 é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.
Citrato de fentanila 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.
Citrato de fentanila 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

FRESENIUS KABI
Fls 6424
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 de citrato de fentanila.
A dose de citrato de fentanila deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso.
Citrato de fentanila 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.
Citrato de fentanila 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. 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 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 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).
Seu médico deverá considerar uma rápida interrupção de citrato de fentanila se houver suspeita de síndrome serotoninérgica.

Hiperalgesia induzida por opioide

Hiperalgesia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou com 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

FRESENIUS KABI

Fls 6425
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.
Não altere a dose de nenhum medicamento para alívio de dor por conta própria. Seu médico pode decidir por modificar a dose ou o tratamento.

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 (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
Não existem dados adequados para o uso de citrato de fentanila em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido.
O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência à 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 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.
Amamentação
Citrato de fentanila é excretado no leite materno. Portanto, não é recomendável o uso do leite materno por um período de 24 horas após a administração de citrato de fentanila. O risco/benefício da amamentação após a administração de citrato de fentanila 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.
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
A dose inicial de citrato de fentanila deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. Ainda não se estabeleceu a segurança de citrato de fentanila em criança abaixo de 2 anos de idade.
Citrato de fentanila deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Interações Medicamentosas
Efeito dos outros medicamentos sobre citrato de fentanila Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)
O emprego concomitante de citrato de fentanila com outros depressores do sistema nervoso central (por exemplo: barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, outros opioides ou agentes anestésicos gerais e bebidas alcoólicas) proporcionará efeitos aditivos ou potencializadores. Quando os pacientes receberem esses depressores do SNC, a dose de citrato de fentanila necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com citrato de fentanila em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").
Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pelo CYP3A4. Quando citrato de fentanila 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

FRESENIUS KABI
Fls 6426
Proc. Nº 023/2023
Ass

de fentanila, 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, o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de citrato de fentanila 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 (IMAO)

Geralmente é recomendado descontinuar os IMAOs 2 semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico. No entanto, vários relatos descrevem o uso sem intercorrências de citrato de fentanila 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 sobre outros medicamentos

Após a administração do citrato de fentanila, 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 os benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante esse período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

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, pode ser necessário reduzir a sua dose.

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 (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

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 não deve ser misturada com outros produtos.

Se desejado citrato de fentanila pode ser misturada 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 e conservadas em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Aspecto físico

Citrato de fentalina é uma solução límpida e 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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Citrato de fentanila pode ser administrado por via epidural, intramuscular ou intravenosa, dependendo da indicação. A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos. Se desejado, citrato de fentanila 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.

Dosagem

FRESENIUS KABI
Fls 6427
Proc. Nº 023/2023

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). 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 1mL/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.

FRESENIUS KABI

Fls 6428
Proc. Nº 023/2023
Ass.

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) a 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.
Modo de usar
Use luvas ao abrir a ampola.
1. Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).

2. 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.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Os pacientes não se auto administram citrato de fentanila.
Citrato de fentanila é um medicamento injetável administrado sob a orientação e supervisão médica.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

FRESENIUS KABI

Fls 6429
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Eventos adversos ocorrem principalmente durante a cirurgia e são manejados pelo médico.
Alguns eventos adversos podem ocorrer logo após a cirurgia, e neste caso o paciente permanecerá sob supervisão médica após a cirurgia. As frequências das reações adversas são fornecidas 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).

Dados de estudos clínicos
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios Gastrintestinais: náusea, vômitos.
Distúrbios musculo esqueléticos e do Tecido Conjuntivo: rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do Sistema Nervoso: sedação, tontura, discinesia (diminuição ou extinção dos movimentos voluntários).
Distúrbios Oculares: distúrbios visuais.
Distúrbios Cardíacos: bradicardia (batimento cardíaco lento), taquicardia (batimento cardíaco rápido), arritmia (batimento cardíaco irregular).
Distúrbios Vasculares: hipotensão, hipertensão, dor na veia.
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: apneia (parada temporária da respiração), broncoespasmo, laringoespasmo.
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: dermatite alérgica.
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento: confusão pós-operatória, complicação neurológica anestésica.
Reações adversas ocorridas em <1% dos pacientes tratados com citrato de fentanila em estudos clínicos:
Distúrbios Psiquiátricos: humor eufórico.
Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia.
Distúrbios Vasculares: flutuação da pressão arterial, flebite (inflamação nas veias).
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 estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária). **Distúrbios do Sistema Nervoso**: convulsões, perda da consciência, mioclonia (contrações repentinas, incontroláveis e involuntárias de um músculo).
Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca.
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória.
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido (coceira).
Quando um neuroléptico (antipsicótico) é utilizado com citrato de fentanila, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais.
Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do Sistema de Atendimento.

FRESENIUS KABI

6430
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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 uso de uma grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS nº. 1.0041.0166
Farm. Resp.: Cíntia M. P. Garcia - CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda. – Anápolis/GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
CNPJ: 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME V02

FRESENIUS KABI

Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2021	-----	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12.	04/03/2021	0854253/21-8	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	15/03/2021	DIZERES LEGAIS	VP	50MCG/ML SOL INJ EPI/IM/IV CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML 50MCG/ML SOL INJ EPI/IM/IV CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML
20/01/2021	0258731/21-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP	50MCG/ML SOL INJ EPI/IM/IV CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML 50MCG/ML SOL INJ EPI/IM/IV CX 50 AMP VD TRANS X 2 ML

Fls 6431
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 6432
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenocris®

fenobarbital

Comprimidos 100mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

6433
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenocris®
fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 200 comprimidos de 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
fenobarbital.....100mg
excipiente q.s.p.....1 comp.
(Excipientes: povidona, amido, crospovidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio,).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®**, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.
Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de fenobarbital no controle da epilepsia foi confirmada no estudo de Ismael S. envolvendo 117 pacientes com histórico de epilepsia que foram tratados com fenobarbital como a droga de primeira escolha. Esses pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses até 10 anos. A conclusão foi de que o fenobarbital é um fármaco bom para ser usado como primeira linha no tratamento da epilepsia, especialmente em países em desenvolvimento.

K. Nimaga publicou também um estudo com baixas doses de fenobarbital para comprovar sua eficácia no tratamento da epilepsia. O tempo de observação variou de 5 a 13 meses, com média de idade entre homens e mulheres, de 27 a 28 anos. O resultado apresentado se resume em baixas doses de fenobarbital para crianças e adultos como sendo eficazes na prevenção da epilepsia.

Wang W. Z. et al. publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 2455 pacientes com epilepsia prévia diagnosticada. Dentre os pacientes, 68%, começaram a receber fenobarbital como monoterapia por 12 meses. A medicação foi bem tolerada com baixos efeitos colaterais, onde somente 1% dos pacientes descontinuaram a medicação.

Referências bibliográficas
1. Ismael S., Paediatrica Indonesiana 30: 97- 110. 1990
2. K. Nimaga et al. Bulletin of the World Health Organization 2002, 80 (7)
3. Wang W. Z. et al. Neurology. The lancet Vol 5 January 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O princípio ativo do **Fenocris®** é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características Farmacocinéticas
Absorção
Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrintestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição
Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do

Fls 6434
Proc. Nº 023/2023
Ass

fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo
É metabolizado no fígado em um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado.

Eliminação
É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).
Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial

Idosos
A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Deficiência hepática
A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal
A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência renal.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de Fenocris®:
- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- Em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções")
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir: vide "Interações Medicamentosas";

Contraindicações relativas de Fenocris®:
- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas";
- uso durante a lactação: vide "Gravidez e lactação".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: **Fenocris®** é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Contraindicações" e "Gravidez e Lactação"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve

Fls 435
Proc. Nº 023/2023
Ass

reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

Fenocris® não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma metanálise 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 comportamentos 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 comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas reações cutâneas severas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação ao tratamento com fenorbarbital. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Precauções
- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática.
- Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.
- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Os pacientes devem consultar o médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

Gravidez e lactação
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões
A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.
Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformações congênitas:
Em humanos: dados disponíveis demonstram que fenobarbital em monoterapia e politerapia com outras drogas antiepiléticas estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospádias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% (IC 95% 5,36 - 9,08) e 6,5% (IC 95% 4,2 - 9,9) respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas

Fls 6436
Proc. Nº 023/2023
Ass

a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%).
O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Restrição do crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado em humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com o uso de fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" à fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:
O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.
Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epiléptico com hipóxia podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Recém-Nascidos
Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:
- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital.
A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K_1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.
- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação

6437
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

Alterações 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 ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:
- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.

- antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.

- metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da di-hidrofolato redutase.

- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Efeito do Fenocris® com outros medicamentos
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim a exposição sistêmica, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide "Contraindicações"):
- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Associações que requerem precauções, acompanhamento clínico e/ou ajuste do fármaco durante e após a descontinuação do fenobarbital:
- ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.

- anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.

- inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.

Fls 6438
Proc. Nº 023/2023
Ass

- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia durante o tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas.

- corticosteróides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos): redução da eficácia. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteroide durante o tratamento com o fenobarbital e após sua interrupção do tratamento.

- digitoxina: redução da eficácia da digitoxina. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.

- diidropiridina

- disopiramida: devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- doxiciclina

- hormônios tireoidianos (por extrapolação de indutores bem caracterizados): risco de hipotiroidismo clínico em pacientes com hipotiroidismo devido ao aumento do catabolismo do T_3 e do T_4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- hidroquinidina, quinidina redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.

- montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.

- teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.

- zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.

- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. **Fenocris®** é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

- ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.

- medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.

- antiepilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.

- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes betabloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes betabloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.

Fls 6439
Proc. Nº 023/2023
Ass

- carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

- procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

- amitriptilina/amitriptilinóxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido.

- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:
- folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

Outras interações com Fenocris®:
- ácido valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.

- felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.

- progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).
Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).

- cenobamato: o uso concomitante de cenobamato e fenobarbital pode aumentar a exposição do fenobarbital. Uma redução na dose de fenobarbital deve ser considerada quando usado concomitantemente com cenobamato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve em embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegida da luz e umidade. O prazo de validade é de 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.

Características físicas e organolépticas: comprimido circular plano, com sulco e logotipo, 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

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

6440
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos).
Não há estudos dos efeitos de **Fenocris®** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais
A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

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).

Doenças Congênitas, Familiares e Genéticas (vide "Gravidez e lactação").

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
- Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios Psiquiátricos
- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso
- Comum: sonolência no início do dia (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbios cognitivos, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
- Rara: distúrbio de atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia.

Distúrbios Gastrintestinais
- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares
- Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
- Comum: dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);
- Desconhecida: erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda;

Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo

Fls 6441
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Comum:contratura de Dupuytren;
- Incomum: artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris®** deve ser interrompido.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer até uma hora após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:
- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico, com reposição de potássio, caso necessário;
- Indução de diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

III - DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide blister/caixa.

MS nº 1.0298.0016

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51–
Indústria Brasileira

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

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

6412
PROC. Nº 023/2023
ASS

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

FIS 6443
CONFERE COM O ORIGINAL Nº 023/2023

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
30/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

Fls 6444
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

6445
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenocris®

fenobarbital

Solução gotas 40 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

6446
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenocris®
fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 10 frascos de 20 mL

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
fenobarbital..... 40mg
veículo q.s.p ..... 1 mL
(Excipientes: álcool etílico, corante vermelho ponceau, aroma de framboesa, glicerol, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, sacarina sódica di-hidratada).

O produto contém 40 gotas por mL - 1 gota equivale a 1 mg.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®** pediátrico, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.
Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de **Fenocris®** pediátrico pode ser comprovada no estudo de Cavallazzi realizado com 78 pacientes epiléticos, com faixa etária de 02 a 82 anos. Foram separados 49 pacientes que usaram somente fenobarbital e foram acompanhados por 3 anos, apenas sendo realizados ajustes de doses. O autor concluiu que as epilepsias do tipo parcial, hípnicas, generalizadas primárias ou secundárias deveriam sempre ser iniciadas com o fenobarbital, devido a sua boa eficácia terapêutica, seu baixo custo, facilidade posológica e pouca flutuação dos níveis sanguíneos aliado aos pouquíssimos efeitos colaterais.

Referência bibliográfica
Cavallazzi L.O. Arq. Cat. Med.: Vol. 14 Nº 4 - Dezembro 1985

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O princípio ativo do **Fenocris®** pediátrico é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características farmacocinéticas
Absorção
Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrintestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição
Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo
É metabolizado no fígado (em um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado).

Eliminação

Fls 6447
Proc. Nº 023/2023
Ass

É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).
Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial
Idosos
A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Pacientes pediátricos
A meia-vida plasmática em crianças é de 40 a 70 horas.

Deficiência hepática
A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal
A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência renal.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Lactação")

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de Fenocris® pediátrico:
- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- Em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções")
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir : vide "Interações Medicamentosas".

Contraindicações relativas de Fenocris® pediátrico:
- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas";
- uso durante a lactação: vide "Gravidez e Lactação".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
-Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas:
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Contraindicações" e "Gravidez e Lactação"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

Fls 6448
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **Fenocris®** pediátrico não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou a interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma metanálise 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 comportamentos 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 comportamentos ou intenções suicidas.

-Reações adversas cutâneas severas: Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo Síndrome de Stevens- Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação ao tratamento com fenobarbital pediátrico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Precauções
O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática.

Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.

O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC).

Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo: vitamina D_2 (1200 a 2000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D_3.

Gravidez e lactação
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões
A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformações congênitas
Em humanos: dados disponíveis demonstram que fenobarbital em monoterapia e politerapia com outras drogas antiepiléticas estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo lábio leporino e fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospádias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro de mulheres grávidas com epilepsia

Fls 6449
Proc. Nº 023/2023
Ass.

mostraram que 7,1% (IC 95% 5,36 - 9,08) e 6,5% (IC 95% 4,2 - 9,9) respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Restrição do crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado em humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com o uso de fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de alegações de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" à fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:
O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.
Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epiléptico com hipóxia podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Recém-Nascidos
Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital.
A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K_1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.
- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação
Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Fls 6450
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações especiais
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** pediátrico em idosos.

Alterações 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 ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:
- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.

- antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.

- metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase.

- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Efeito de Fenocris® sobre outros medicamentos:
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide Contraindicações):
- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital:
- ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.

- anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.

- inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.

- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia durante o tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas.

Fls. 6451
Proc. Nº 023/2023
Ass.

- corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos): redução da eficácia. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteroide durante o tratamento com fenobarbital e após sua interrupção do tratamento.

- digitoxina: redução da eficácia da digitoxina. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.

- diidropiridina.

- disopiramida: devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- doxiciclina.

- hormônios tireoidianos (por extrapolação de indutores bem caracterizados): risco de hipotiroidismo clínico em pacientes com hipotiroidismo devido ao aumento do catabolismo do T_3 e do T_4. As concentrações plasmáticas de T_3 e T_4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- hidroquinidina, quinidina: redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.

- montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.

- teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.

- zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.

- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. **Fenocris®** é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

- ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.

- medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.

- antiepilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.

- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes betabloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes betabloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.

- carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

Fls 6452
Proc. Nº 023/2023
Ass

- procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, *rash*) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

- amitriptilina/amitriptilinóxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido.

- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:
- folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

Outras interações com Fenocris®:
- ácido valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de hiperamonemia.

- felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.

- progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).
Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).
- cenobamato: o uso concomitante de cenobamato e fenobarbital pode aumentar a exposição do fenobarbital. Uma redução na dose de fenobarbital deve ser considerada quando usado concomitantemente com cenobamato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve em embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegida da luz.
O prazo de validade é de 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.

Características físicas e organolépticas: solução oral límpida, com odor e sabor característicos de framboesa, isenta de partículas estranhas, cor rósea.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada gota equivale a 1 mg de fenobarbital quando gotejado a 90°, podendo ser administrada diluída em água. O produto contém 40 gotas por mL.

Fls 6453
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÕES DE USO

Romper o lacre da tampa.

Virar o frasco para iniciar o gotejamento.

MANTÊ-LO INCLINADO EM 90°

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.
Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos e 85 µmol/L em crianças, ou seja, 15 a 30 mg/L em adultos e 20 mg/L em crianças).

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

Populações especiais
A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** pediátrico em idosos.

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).

Doenças Congênitas, Familiares e Genéticas (vide "Gravidez e lactação").
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
- Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios Psiquiátricos
- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso
- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
- Rara: distúrbio da atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia.

Distúrbios Gastrintestinais

Fls 6454
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares
- Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
- Comum: dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);
- Desconhecida: erupção fixa. Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.

Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo
- Comum: contratura de Dupuytren;
- Incomum: artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital pediátrico.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris®** pediátrico deve ser interrompido.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas:

Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:
- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico, com suplementação de potássio, se necessário;
- Indução da diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

III - DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0016

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Fls 6455
Proc. Nº 023/2023
Ass

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

Fls 6456
Proc. Nº 023/2023
ASS

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Proc. Nº 023/2023
Ass.
Fls 6457

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
30/06/2022	———	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

Fls 6458
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 6459
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fenocris®

fenobarbital sódico

Solução injetável 100 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

6460
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fenocris®
fenobarbital sódico

APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 25 e 50 ampolas de 2 mL de solução de 100 mg/mL

USO INJETÁVEL – VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
fenobarbital sódico..... 100 mg
(equivalente a 91,35 mg de fenobarbital)
Excipiente estéril q.s.p .....1 mL
(Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Estados convulsivos espasmódicos e na excitação nervosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O fenobarbital foi um dos barbitúricos hipnóticos desenvolvidos nos primeiros anos do século XX. Haupmann, residente de psiquiatria, contabilizou as crises nos pacientes internados em um hospital psiquiátrico alemão em 1911. Depois de administrar o fenobarbital, utilizado como droga hipnótica e sedativa, ele contou o número de crises dos pacientes, demonstrando de maneira clara o efeito anticonvulsivante da medicação[1].

[1]. Guerreiro CAM. História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2006; 12(1 suppl. 1):18-21.

Um estudo publicado em 1998 mostrou controle das crises em 58,2% dos pacientes tratados com fenobarbital. Um resultado melhor do que o observado com diazepam associado à fenitoína e do tratamento apenas com fenitoína [2].

[2]. Casella EB. Tratamento do estado de mal epiléptico. Pediatria (São Paulo) 2004;26(2):73-5.

2.455 pacientes participaram de um estudo e foram tratados com fenobarbital entre dezembro de 2000 e junho de 2004. Aos 24 meses de tratamento, 71% dos pacientes mostraram um benefício significativo, com 26% livre de crise convulsiva durante todo o período de tratamento e outros 45% com redução > 50% em frequência das crises [3].

[3] Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. Epilepsia. 2012 Dec;53 Suppl 8:40-6.

Estudos de corte também serviram para fornecer evidências para a eficácia do fenobarbital em epilepsia. A maioria dos estudos observacionais vem de países em desenvolvimento, onde o fenobarbital ainda é largamente utilizado: Tanzânia, Nigéria, Índia, Mali e China. Estes estudos mostram todos os índices de eficácia relativamente semelhantes em torno de 50- 55% o controle das crises. Outro ponto interessante é que, em comparação com os ensaios clínicos randomizados de países desenvolvidos, os efeitos secundários são menos comuns ou menos relatados[4].

[4] Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: thestory of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. Epilepsia. 2012Dec;53 Suppl 8:26-39.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O fenobarbital é um barbitúrico de longa ação, e anticonvulsivante eficaz. Seu efeito principal é na epilepsia tônico-crônica generalizada e nos ataques de lobo temporal e focais, bem como nas convulsões febris em crianças, embora seja mais usado quando a fenitoína não controlou efetivamente os ataques. O fenobarbital é sempre a droga de escolha devido ao seu largo espectro de ação e segurança.

Fls 6461
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado em recém-nascidos e durante a lactação.
Também é contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos barbitúricos ou aos componentes da fórmula, em portadores de porfiria, insuficiência hepática, insuficiência renal e insuficiência respiratória grave com dispneia ou obstrução evidentes.
Doses altas são contraindicadas em pacientes nefróticos.
Barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com vício anterior conhecido ao grupo sedativo-hipnótico, uma vez que as doses comuns podem ser ineficazes e contribuir para vício adicional.
Em mulheres grávidas, crianças do sexo feminino e mulheres com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções").
Fenocris® também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, declatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir e sofobuspir.
Fenocris® é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfíria, mulheres grávidas, mulheres em idade fértil, crianças do sexo feminino e durante a lactação.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se cautela na administração a crianças, idosos e pacientes debilitados.

Podem ocorrer reações indesejáveis na presença de febre, hipertireoidismo, diabetes mellitus e anemia grave. Em casos de grande debilidade, função hepática gravemente prejudicada, doença pulmonar ou cardíaca, estado asmático, choque ou uremia, o fenobarbital deve ser usado com extrema cautela. A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga com um volume total de 5 mL, a fim de evitar possíveis irritações tissulares.
Fenobarbital não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

Os barbitúricos devem ser administrados com precaução especialmente para pacientes com depressão mental, tendências suicidas ou história de abuso de drogas.

Informações para o paciente
Os profissionais de saúde devem fornecer as seguintes informações e instruções aos pacientes que recebem barbitúricos:
Há um risco associado de dependência psicológica e/ou física com o uso de barbitúricos. O paciente deve ser orientado a não aumentar a dose do medicamento sem consultar um médico.
Os barbitúricos podem prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas (por exemplo, condução, operação de máquinas, etc.).
O álcool não deve ser consumido ao tomar barbitúricos. O uso concomitante dos barbitúricos com outros depressores do SNC (por exemplo, álcool, narcóticos, tranquilizantes e anti-histamínicos) pode resultar em efeitos adicionais do depressor do SNC.
Se fenobarbital for utilizado durante a gravidez, o paciente deve ser informado do risco potencial para o feto.

Gravidez
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes. Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).
Os barbitúricos distribuem-se pelos tecidos fetais, encontrando-se concentrações elevadas no fígado e cérebro. Tem-se observado que os barbitúricos aumentam a incidência de anomalias fetais.
Em humanos: dados disponíveis demonstram que a monoterapia e politerapia com fenobarbital associado a outros antiepilépticos estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais também foram relatados, incluindo casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% (IC 95% 5,36 – 9,09) e 6,5% (IC 95% 4,2 – 9,9), respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.
Bebês nascidos de mães que fazem uso de fenobarbital durante a gravidez correm maior risco de serem menores do que o esperado.

Fls 6462
Proc. Nº 023/2023
Ass

Restrição do Crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado com humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registrode mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.
Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.
Uma metanálise relatou um risco aumentado de atrado no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" a fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).
Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.
O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Sintomas de abstinência podem ocorrer em bebês nascidos de mães que recebem barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez.
O fenobarbital empregado durante a gravidez também está associado a uma deficiência na coagulação sanguínea do neonato, geralmente podendo ocorrer hemorragias nas primeiras 24 horas após o nascimento. Esta deficiência se caracteriza por diminuição das concentrações dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e um aumento no tempo de protrombina e/ou tempo detromboplastina.
Para prevenir a síndrome hemorrágica do recém-nascido, pode ser administrada vitamina K à mãe no último mês de gestação (10 a 20 mg/dia V.O.) e de 1 a 10 mg I. V. de vitamina K ao recém-nascido desde oparto.
Em recém-nascidos, fármacos antiepilépticos, principalmente fenobarbital, podem causar raramente síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção insuficiente), distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea,
Recomenda-se, ainda, a suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias.

Se o fenobarbital for usado durante a gravidez, a paciente deverá ser avisada dos riscos envolvidos.
Caso a paciente esteja em tratamento com fenobarbital durante a gestação, o tratamento não deve ser interrompido bruscamente, pois a suspensão abrupta e a própria gestação podem agravar a epilepsia, com repercussões na mãe e no feto. Fenobarbital deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Deve-se levar em consideração a relação risco benefício ao feto.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Crianças do sexo feminino, mulheres com potencial para engravidar e mulheres grávidas: é contraindicado o uso de fenobarbital.
Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz e ininterrupto durante todo o tratamento com **Fenocris®** e durante dois meses após o término do tratamento com **Fenocris®** (vide "Interações Medicamentosas"). Fenocris® não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados.
Se uma mulher planeja uma gravidez deve-se levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção. Se uma mulher engravidar, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com **Fenocris®** para a mulher e para o feto e se o tratamento com **Fenocris®** pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com **Fenocris®** deve ser continuado, usar **Fenocris®** na menor dose eficaz.

Lactação
Não recomendada (vide "Contraindicações"). Deve-se ter cautela quando fenobarbital é administrado a lactantes já que pequenas quantidades do fármaco são excretadas no leite. Há relatos de efeitos adversos em lactentes incluindo sedação e metahemoglobinemia. Sedação potencial pode levar à deficiência de sucção que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso imediatamente após o nascimento.

Trabalho de Parto e Parto
A administração de barbitúricos sedativos-hipnóticos para a mãe durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido. Os bebês prematuros são particularmente suscetíveis aos efeitos depressivos dos barbitúricos. Se os barbitúricos forem utilizados durante o trabalho de parto e parto, equipamento de ressuscitação deve estar disponível.

Fls 6463
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Observou-se efeito aditivo quando os barbitúricos são administrados com outros depressores do sistema nervoso central durante o trabalho de parto e parto.

Formação de Hábito
Os barbitúricos podem induzir à formação de hábito e, com uso continuado, podem desenvolver tolerância e dependência física e/ou psíquica.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente, pois a supressão abrupta pode desencadear os sintomas de abstinência. As doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

Reações adversas cutâneas severas
Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo dermatite esfoliativa e Síndrome de Stevens-Johnson, possivelmente fatal, caracterizadas como reações de hipersensibilidade raras ao fenobarbital. Outras reações severas incluem necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP). Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Cuidados na administração
Uma administração intravenosa muito rápida pode causar depressão respiratória severa, apneia, laringoespasmo, hipertensão ou vasodilatação com queda na pressão arterial.
As soluções parenterais de barbitúricos são altamente alcalinas. Portanto, deve-se ter extremo cuidado para evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial. A injeção extravascular pode causar danos nos tecidos locais com necrose subsequente; as consequências da injeção intra-arterial podem variar de dor transitória para gangrena do membro. É recomendado interromper a injeção caso o paciente se queixe de dor local.

Dor aguda ou crônica
Deve-se ter cuidado quando os barbitúricos são administrados a pacientes com dor aguda ou crônica, porque a excitação paradoxal pode ser induzida ou sintomas importantes podem ser mascarados.

Pediatria
As crianças submetidas a tratamento por tempo prolongado devem receber um tratamento profilático do raquitismo.

Idosos
Pacientes idosos ou debilitados podem reagir a barbitúricos com sintomas como excitação, depressão e confusão. Em algumas pessoas, os barbitúricos podem produzir repetidamente excitação em vez de depressão.

Insuficiência hepática
Em pacientes com dano hepático, os barbitúricos devem ser administrados com precaução e inicialmente em doses reduzidas. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes que apresentem sinais premonitórios de coma hepático. É necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática em pacientes idosos e em alcoólatras.

Insuficiência renal
Deve-se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal.

Carcinogenicidade
Estudos em animais tem mostrado que o fenobarbital é carcinogênico quando administrado por toda a vida do animal. Nestes animais foram observados tumores benignos e malignos no tecido hepático. Até o momento, os estudos em seres humanos não apresentam dados suficientes em relação à carcinogenicidade do fenobarbital.

Testes Laboratoriais
A terapia prolongada com barbitúricos deve ser acompanhada de avaliação laboratorial periódica, incluindo função hematopoiética, renal e hepática.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos do fenobarbital com outros medicamentos
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim a exposição sistêmica, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Alterações no estado de alerta podem tornar perigosos

Fls 6464
Proc. Nº 023/2023
Assinatura

o ato de dirigir veículos ou operar máquinas, onde a perda de atenção pode causar acidentes graves. Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool em bebidas. Em casos de utilização de outros medicamentos que contenham álcool como excipiente, o médico deve ser consultado antes de iniciar o tratamento. Esta recomendação é válida enquanto durar o uso do fenobarbital.
Antidepressivo imipramina: pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante ser aumentada.
Metadona: aumento do risco de depressão respiratória pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

Contraceptivos hormonais que contenham estrógenos e progestágenos: ocorre redução do efeito contraceptivo esperado, devido à indução do catabolismo hepático dos hormônios pelo fenobarbital. Fenobarbital é contraindicado em mulheres em idade fértil e crianças do sexo feminino.

Outros depressores do sistema nervoso central: antidepressores sedativos, anti-histamínicos H1 sedativos, benzodiazepínicos, clonidina e compostos relacionados, hipnóticos, derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição) e outros opióides, hipnóticos, neurolépticos, outros ansiolíticos que não são benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas.
Derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Associações contraindicadas Saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Inibidor da protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.

Betabloqueadores (alprenolol, metoprolol e propranolol), anticoagulantes, quinidina, verapamil, metronidazol e doxiciclina: diminuição dos níveis séricos destes, com diminuição dos seus efeitos clínicos (devido ao aumento do metabolismo hepático).

Carbamazepina, ácido valpróico e succinamidas: diminuição dos níveis séricos da carbamazepina e de seus metabólitos, ainda que sem afetar adversamente sua atividade anticonvulsivante.

Ifosfamida: possível agravamento de neurotoxicidade.
Metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase.

Fenitoína: em pacientes tratados previamente com fenobarbital combinado à fenitoína, níveis plasmáticos aumentados do fenobarbital podem levar a efeitos tóxicos (inibição competitiva do metabolismo). Em pacientes tratados previamente com fenitoína combinada ao fenobarbital, níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína. Em alguns casos, aumento dos níveis plasmáticos da fenitoína (inibição competitiva do metabolismo). Levar estas interações em consideração quando da interpretação das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Substratos do CYP3A4: o fenobarbital é um indutor forte do CYP3A4 e que pode aumentar o metabolismo do substrato CYP3A4 (ex: itraconazol, tacrolimus, repaglinida).

Montelucaste, zidovudina: possível redução da eficácia de montelucaste.

Levotiroxina: recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de T3 e T4 para adequação da dose do hormônio.

Cardiotônicos e antiarrítmicos: redução da eficácia. Recomenda-se monitorização clínica e eletrocardiográfica com o ajuste da dose destes medicamentos, de acordo com seu nível plasmático.

Corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos): pode haver redução da eficácia dos corticosteroides. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratadis com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar dosagem de corticosteroide durante o tratamento com fenobarbital e após interrupção do tratamento.

A) Medicamentos que provocam aumentos dos níveis plasmáticos de fenobarbital com aumento dos efeitos colaterais: ácido valpróico, valpromida, progabida, primidona, felbamato.

Fls 6465
Proc. Nº 023/2023
Ass

Inibidores da anidrase carbônica: podem aumentar os efeitos tóxicos dos anticonvulsivantes (barbitúricos), especialmente osteomalácia e raquitismo.

Fármacos que podem diminuir o metabolismo dos barbitúricos: cloranfenicol.

B) Medicamentos que provocam diminuição dos níveis plasmáticos ou da eficácia do fenobarbital: folatos (metilfolato), antidepressivos tricíclicos (imipramina, etc), mefloquina, leucovorin, levoleucovorin, anfetamina, darunavir, etravirine, aminocamptotecin, tipranavir.

Cetorolaco: pode diminuir o efeito terapêutico dos anticonvulsivantes.

Fármacos que podem aumentar o metabolismo dos barbitúricos: derivados de rifamicina, piridoxina.

C) Medicamentos cujos níveis plasmáticos ou eficácia diminuem pela administração concomitante com o fenobarbital:
- **Anticoagulantes orais (ex. cumarínicos):** eficácia reduzida; deve-se realizar monitorização regular do tempo de protrombina (TP) durante e imediatamente após o final do tratamento com fenobarbital. Se houver necessidade, deve-se ajustar a dose do anticoagulante oral.
- **Antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor:** possível diminuição de eficácia.
- **Ranolazina:** a utilização combinada de ranolazina com fortes indutores da CYP3A4 (citocromo P450 3A4) como o fenobarbital deve ser evitada, uma vez que estes agentes podem reduzir substancialmente a ranolazina.
- **Doxiciclina, griseofulvina, lacosamida, voriconazol, sorafenibe, maraviroque, amitriptilina/amitriptilinóxido:** são medicamentos que os barbitúricos podem diminuir a concentração sérica e absorção do fármaco.

D) Medicamentos que os barbitúricos podem aumentar o metabolismo do fármaco: disopiramida, corticoides (sistêmicos), quinidina, derivados de teofilina (aminofilina e teofilina), bloqueadores do canal de cálcio (exceto clevidipina), lamotrigina, propafenona, antagonista da vitamina K (tais como a varfarina), teniposídeos, etoposídeo, acetaminofeno, meperidina, metadona, ciclosporina, procarbazina (aumento de incidência de reações de hipersensibilidade).
Recomenda-se monitorização clínico-laboratorial (nível plasmático do medicamento introduzido) e, se necessário, aumento da dose do mesmo para se obter o efeito terapêutico desejado. Deve-se lembrar que ao se interromper o uso do barbitúrico, ocorrerá elevação imediata dos níveis plasmáticos do medicamento associado (ausência de indução enzimática no fígado). Sendo assim, fazer novos ajustes posológicos.

O fenobarbital pode causar diminuição das concentrações séricas de bilirrubina; falso-positivo para os resultados do teste de fentolamina; diminuição da resposta à metirapona e comprometimento da absorção de cianocobalamina radioativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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, essencialmente livre de partículas visíveis, 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 POSOLOGIA:

VIA PARENTERAL
Esta via só deve ser utilizada se a administração oral for impossível ou impraticável. Uma vez que as soluções parenterais são extremamente alcalinas, deve-se ter extremo cuidado, de modo a evitar uma injeção extra vascular ou intra-arterial.

Administração Intramuscular: A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga, de modo a evitar uma possível irritação tissular, devendo-se injetar menos que 5 mL de cada lado.

Administração Intravenosa: Utilizar a via intravenosa apenas em casos essenciais ou quando outras vias não estejam disponíveis em virtude de inconsciência ou resistência por parte do próprio paciente.
A administração deve ser lenta ($\leq$60 mg/min), usando doses fracionadas. Entretanto, no tratamento do estado epiléptico, usa-

6466
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

se uma dose plena, inicialmente.

Recomenda-se aguardar após cada dose, para se determinar seu efeito; pode levar 15 minutos ou mais antes de atingir níveis máximos no cérebro.
A administração muito rápida pode causar vasodilatação, queda da pressão arterial, depressão respiratória, apneia e/ou laringoespasmo. Aconselha-se durante a administração intravenosa, monitorar a pressão arterial, a respiração e a função cardíaca, devendo também estar facilmente disponíveis equipamentos para ressuscitação e ventilação artificial.
Paciente convulsivo submetido a cirurgia
Após avaliação criteriosa da indicação, considerar:

Adultos
Medicação pré-anestésica: 100 - 200 mg, IM 60 - 90 minutos antes da cirurgia.

Crianças
Medicação pré-anestésica: 16 - 100 mg, IM 60-90 minutos antes da cirurgia.

Estados convulsivos Adultos
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 30 - 120 mg, IM ou IV, repetidas conforme a necessidade, até o máximo de 400 mg/24 h; no estado epiléptico, 200 - 320 mg IV, repetidas a cada 6 horas, se necessário.

Crianças
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 3 - 5 mg/kg/dia, IM ou IV para estados epilépticos, 15 - 20 mg/kg IV, administrados em um período de 10 - 15 minutos.
Estas doses são apenas referências, devendo ser ajustadas a cada caso particular, de acordo com as respostas do paciente ao medicamento e a critério médico.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

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).

Reação comum (>1/100 e <1/10): sonolência; náusea, vomito; distúrbios cognitivos, comprometiamento da memória; comportamento anormal, como agitação e agressividade; aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue; dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escalatiformes ou morbiliformes); contratura de Dupuytren.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): síncope, anemia megalobástica, lesão hepática e reação de hipersensibilidade; distúrbios de humor, distúrbios do sono/insônia; coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio; artralgia.

Reações adversas com frequência desconhecida: tromboflebite, angioedema, erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; dermative esfoliativa, reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantêmica generalizada aguda; vertigem, súbitas mudanças de humor e prejuízo da cognição e memória, depressão, nistagmo, ataxia, excitação paradoxal em crianças, confusão mental em idosos, depressão respiratória, apneia, bradicardia, hipotensão, alterações gastrointestinais cefaleia, dores articulares, osteomalácia, raquitismo, síncope, discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), deficiência de ácido fólico, dependência, amnésia, discinesia, dano hepático, densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com fenobarbital deve ser interrompido.

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

10. SUPERDOSE Sinais e Sintomas:

Fls 6467
Proc. Nº 023/2023
Ass

Depressão do SNC e respiratória, respiração de Cheyne-Stokes, arreflexia, constrição da pupila, oligúria, taquicardia, hipotensão, diminuição da temperatura corporal, coma, síndrome do choque, pneumonia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e insuficiência renal.

Orientações:
Deve-se manter pressão arterial, temperatura corporal, função renal, balanço eletrolítico e respiração assistidas.

Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. III - DIZERES LEGAIS

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

MS nº 1.0298.0016
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo - SP CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): **0800 701 19 18**

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

Fls 6468
Proc. Nº 023/2023
Ass

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

Fls 6469
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
30/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

Fls 470
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6471
Proc. Nº 023/2023
Ass.

prati donaduzzi

Acebrofilina

Prati-Donaduzzi

Xarope

5 mg/mL e 10 mg/mL

prati donaduzzi

Fls 6472
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
acebrofilina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Xarope de 5 mg/mL ou 10 mg/mL em embalagem com 1 ou 50 frascos de 120 mL acompanhados de copos-medida.

USO ORAL
USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS (5 mg/mL)
USO ADULTO (10 mg/mL)

COMPOSIÇÃO
Cada mL do xarope de 5 mg/mL contém:
acebrofilina.....5 mg
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: glicerol, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, ciclamato de sódio, aroma de framboesa líquido, ácido cítrico e água purificada.

Cada mL do xarope de 10 mg/mL contém:
acebrofilina.....10 mg
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: glicerol, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, ciclamato de sódio, aroma de framboesa líquido, corante vermelho amaranto, ácido cítrico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado como broncodilatador, mucolítico e expectorante. Tratamento sintomático e preventivo das patologias agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por fenômenos de hipersecreção e broncoespasmo, tais como: bronquite obstrutiva ou asmatiforme, asma brônquica, traqueobronquite, broncopneumonias, bronquiectasias, pneumoconioses, rinofaringites, laringotraqueítes, enfisema pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A acebrofilina foi clinicamente testada como uma droga broncodilatadora e mucorreguladora em mais de 5.000 pacientes em muitos países europeus e latino-americanos. Sua eficácia foi demonstrada no tratamento de bronquite obstrutiva crônica e em asma brônquica e bronquite asmatiforme. A tolerabilidade da acebrofilina foi boa em todas as experimentações clínicas em fase III.
Recentemente, um estudo brasileiro com cerca de 4.500 crianças tratadas em condições mórbidas agudas do sistema respiratório, teve como objetivo melhor definir o perfil da tolerabilidade, padrão de efeitos colaterais e a relação risco benefício da acebrofilina. Um total de 4.500 indivíduos com bronquite aguda (tipo catarral, espasmódica ou asmatiforme), foram selecionados entre pacientes pediátricos com 1 a 12 anos de idade, que necessitavam de um tratamento apropriado broncodilatador e mucorregulador.
O tratamento com acebrofilina foi eficaz na melhora dos sintomas relacionados ao broncoespasmo, com melhora tanto na sibilância como na dispneia em 91,1% dos pacientes. A sibilância e a dispneia desapareceram em 67% e 75% dos casos, respectivamente. Os valores correspondentes para tosse e expectoração foram 11% e 53% respectivamente. No início, a condição clínica geral foi estimada como boa em 43% dos pacientes. No fim do tratamento 88% dos pacientes restantes melhoraram clinicamente.
No organismo, a acebrofilina se dissocia em teofilina e ambroxol. O ambroxol tem sido proposto como uma ferramenta terapêutica no tratamento de doenças pulmonares. Estudos avaliaram a eficácia do tratamento com ambroxol na secreção de IL-12 e IL-10 de macrófagos alveolares obtidos por lavagem alveolar. A IL tem um papel fundamental na resistência do hospedeiro à infecções e no desenvolvimento de células do tipo TH-1. Segundo este estudo, o tratamento com ambroxol é capaz de elevar a secreção de IL-12 induzida por lipopolisacarídeos, sugerindo que este tratamento atue promovendo e elevando a resposta inflamatória e imunológica mediada por células do tipo TH-1.
O tratamento com ambroxol também foi verificado em pacientes com bronquite crônica. Pacientes tratados durante três semanas com ambroxol apresentaram melhora nos sintomas da bronquite com diminuição da inflamação, diminuição da hiperplasia das células da camada basal e revitalização do epitélio. Dessa forma, é preconizado que o tratamento com ambroxol é um efetivo agente que pode ser utilizado como monoterapia no controle dos sintomas da bronquite.

6473
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

A eficácia e tolerabilidade do teofilinato de ambroxol por via oral na dose de 200 mg/dia foi avaliado num estudo realizado em 48 pacientes que apresentavam hipersecreção brônquica. Como resultado foi observado a fluidificação do muco, induzido pela medicação, com uma melhora marcada da sintomatologia clínica e dos efeitos benéficos sobre a função respiratória destes pacientes.

A eficácia e tolerabilidade da acebrofilina na dose de 200 mg/dia, na terapia da bronquite crônica asmatiforme, foi avaliada em estudo multicêntrico, aberto, onde participaram 92 doentes. A sintomatologia sugestiva (tosse, dispneia e dificuldade em expectorar), e objetiva que levou em conta o quadro de ausculta e a quantidade e aspecto da expectoração, apresentaram melhora estatisticamente significante a partir do primeiro mês de terapia, e isso foi confirmado no término do estudo. Também o parâmetro de função pulmonar foram favoravelmente influenciados durante o tratamento com um incremento médio de 20% dos valores medidos. Sendo que nesse estudo também se observou uma grande tolerabilidade da acebrofilina.

Referências bibliográficas

Aiharaa M., Dobashia K., Akiyamaa M., Narusea I., Nakazawab T., Mori M. *Effects of N-Acetylcysteine and Ambroxol on the Production of IL-12 and IL-10 in Human Alveolar Macrophages*. Respiration 2000;67:662–671.

Cogo R., Raschi S., Quattrone P. Zini P. *Clinical and histologic rating of the treatment with acefyllinate of ambroxol in patients with chronic bronchitis*. Advances in therapy, vol-12; nº 1. 1995.

Goldgrub N., Soares V.R.X., Hamaoui A., Zavattini G., Poli A. *Atividade terapêutica e perfil da tolerabilidade da acebrofilina*. Advances in therapy 9(2): 107-115. 1992.

Barthekenym F. *Le theophyllinate Dámbroxol dans L'hypersecretion bronchique*. Acta Therapeutica 11:453-57, 1985.

Cerveri, I. et al *Valutazione dellefficacia e della tollerabilità di acebrofilina in paziento affetti da bronchite cronica asmatiforme*. Giornale Italiano Malattie Del torace. Suppl 1: 107-10,1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento tem como princípio ativo a acebrofilina, uma entidade molecular resultante da fusão das moléculas do ambroxol (mucorregulador, mucocinético e indutor do surfactante) com o ácido 7-teofilinacético, por uma reação de salificação, resultando em teofilinato de ambroxol (acebrofilina).

A ação broncodilatadora parece advir do acúmulo de nucleotídeos cíclicos, particularmente do AMP cíclico na musculatura traqueobrônquica devido à inibição da fosfodiesterase, determinando a elevação do AMPc e produzindo relaxamento da musculatura lisa por meio da fosforilação dos precursores responsáveis pelo relaxamento muscular. Outros mecanismos responsáveis poderiam ser o antagonismo competitivo da droga pelos receptores de adenosina além de importante ação sobre fluxo do cálcio intracelular. Ao favorecer a broncodilatação, a acebrofilina reduz o consumo de energia por parte da musculatura diafragmática e auxilia a atividade ciliar traqueobrônquica. A ação mucorreguladora parece decorrer do estímulo à produção de surfactante que reduz a mucoviscosidade da secreção brônquica, impede a aglutinação das partículas de muco e reduz a adesividade do muco patológico.

A administração de uma dose oral deste medicamento possibilita concentrações séricas do composto ativo durante várias horas, com meia-vida plasmática entre 3 - 5 horas.

Estudos de toxicidade aguda com dose única ou doses repetidas, bem como os estudos de toxicidade fetal em animais mostraram que a acebrofilina não provoca alterações mesmo em doses muito acima das doses terapêuticas. Não foi demonstrada ação mutagênica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nos casos de hipersensibilidade comprovada ao componente ativo da fórmula ou a outras xantinas, como aminofilina e teofilina, assim como ao ambroxol.

Acebrofilina não deve ser utilizado em pacientes portadores de doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares graves, úlcera péptica ativa e história pregressa de convulsões.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É aconselhável evitar o seu uso durante o primeiro trimestre de gravidez. Deve-se ter cautela ao empregar acebrofilina em pacientes hipertensos, cardiopatas, com hipoxemia severa.

Categoria de risco na gravidez: C

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

O uso concomitante deste medicamento com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e os sais de lítio pode levar a uma redução da efetividade da teofilina por aumentarem a sua metabolização hepática (feita pelo fígado).

Fls 6474
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso concomitante deste medicamento com antibióticos macrolídeos (eritromicina), algumas quinolonas como norfloxacino e ciprofloxacino, anti-histamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), alopurinol, diltiazem e ipriflavona, pode retardar a eliminação da teofilina, aumentando o risco de intoxicação pela mesma.

A intoxicação pode se desenvolver naqueles pacientes cujos níveis séricos já são altos, a menos que a dosagem seja reduzida.

Pode ocorrer hipocalemia com o uso concomitante deste medicamento e salbutamol ou terbutalina. A frequência cardíaca também pode aumentar, principalmente com altas doses de teofilina.

Alguns pacientes podem demonstrar uma diminuição significativa nos níveis de teofilina no sangue quando este medicamento é administrado concomitantemente a salbutamol ou isoprenalina (isoproterenol).

Os níveis séricos da teofilina podem apresentar algum aumento, embora nenhuma toxicidade tenha sido relatada quando o acebrofilina é administrado concomitantemente a contraceptivos orais.

A administração conjunta de acebrofilina e medicamentos alfa-adrenérgicos, como a efedrina, pode levar a um aumento das reações adversas, principalmente relacionadas com o sistema nervoso central e gastrintestinais.

O uso deste medicamento e produtos à base de *Hypericum perforatum* pode ocasionar uma redução na eficácia da teofilina.

O uso com betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Interações medicamento–alimento

A alimentação pode interferir na quantidade de acebrofilina no organismo.

Dietas ricas em proteínas diminuem a duração do efeito deste medicamento.

Dietas ricas em carboidratos aumentam a duração do efeito deste medicamento.

O uso com betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Produtos a base de *Hypericum perforatum* podem levar a uma redução da eficácia da teofilina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

A acebrofilina de 5 mg/mL, apresenta-se na forma de um xarope límpido, incolor e com sabor característico de framboesa.

A acebrofilina de 10 mg/mL, apresenta-se na forma de um xarope límpido, de cor rosa, com sabor característico de framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

IDADE	POSOLOGIA	HORÁRIO
Adultos	Xarope Adulto: 1 copo-medida (10 mL)	A cada 12 horas

Crianças

IDADE	POSOLOGIA	HORÁRIO
Crianças de 6 a 12 anos	Xarope Pediátrico: 1 copo-medida (10 mL).	A cada 12 horas
Crianças de 3 a 6 anos	Xarope Pediátrico: ½ copo-medida (5 mL).	A cada 12 horas
Crianças de 2 a 3 anos	Xarope Pediátrico: 2 mg/kg de peso ao dia.	Dividido em duas administrações a cada 12 horas

Não há uma posologia especial, nem um tempo determinado de tratamento para uma patologia específica. A duração do tratamento deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da doença.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A literatura cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas:

Reações dermatológicas: alergia (prurido eritematoso e erupções vesiculares) após tratamento oral na região do nariz, lábios superiores e bochechas e dor e espasmos na região da faringe. Casos de dermatite de contato, assaduras, urticária, exantemas, erupções cutâneas e coceira também tem sido descritos.

Prurido pode ocorrer em até 4% dos pacientes que fazem uso de acebrofilina, 75 mg por dia.

Reações gastrointestinais: em estudos clínicos foi observado que o tratamento com acebrofilina pode promover em alguns casos constipação, diarreia, salivação excessiva, boca seca, náusea e vômito.

Reações neurológicas: fadiga é a principal reação adversa relacionada ao uso da acebrofilina.

Reações Renais: estudos revelam que pacientes que fazem uso de acebrofilina podem experienciar sintomas de disúria.

Reações Respiratórias: rinorreia pode ser uma reação adversa associada ao uso de acebrofilina.

Fls 6475
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): os vômitos ocorreram em 2,1% dos casos, náuseas e boca seca em 1,4%.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia em 0,9%, tremores em 0,9%, agitação em 0,5% e sonolência em 0,3% dos casos, diarreia em 0,5%, e dor abdominal e epigástrica em 0,4%, (dor na boca do estômago) e falta de apetite em 0,11%.
Reação rara (ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): desidratação em 0,02%, insônia em 0,05%, vertigem em 0,07%.
Podem ocorrer casos raros de queixas digestivas que desaparecem com a suspensão da medicação ou redução da dose do medicamento.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não foram relatados casos de superdosagem com o princípio ativo deste medicamento, entretanto, nesta eventualidade, procurar um serviço médico imediatamente, seguindo os mesmos procedimentos de urgência para os casos de intoxicação por xantinas (teofilina).
Se o paciente estiver alerta e transcorreram poucas horas após a ingestão, a indução do vômito pode ser de valia. No caso de o paciente apresentar convulsões, manter as vias aéreas permeáveis, administrar oxigênio e diazepínicos por via endovenosa. Manter hidratação adequada e monitorizar sinais vitais.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0159
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

prati donaduzzi

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Xarope 5 mg/ mL e 10 mg/ mL
28/06/2019	0571518/19-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Xarope 5 mg/ mL e 10 mg/ mL
01/06/2016	1855351/16-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Xarope 5 mg/ mL e 10 mg/ mL
11/08/2014	0654314/14-6	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VPS	Xarope 5 mg/ mL e 10 mg/ mL

Fls 6476
Proc. Nº 023/2023
Ass

HEBRON

Fls 6477
Proc. Nº 023/2023
Ass

Florax SM
(*Saccharomyces cerevisiae*)

INFAN- INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Flaconete

(50 milhões e 100 milhões)

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

HEBRON

Fls 6478
Proc. Nº 023/2023
Ass

Florax SM

Saccharomyces cerevisiae (CEPA Fração 1972)

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral: 100 milhões/mL (adulto) e 50 milhões/mL (pediátrico).
Embalagens com 3 e 5 e 100 flaconetes de 5mL.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Adulto
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor framboesa contém:
Saccharomyces cerevisiae ..... 5.10^8 (500 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de framboesa)

Pediátrico
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor framboesa contém:
Saccharomyces cerevisiae .... $2,5.10^8$ (250 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de framboesa)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento dos distúrbios da microbiota intestinal fisiológica causados por germes patógenos ou pelo uso de antibióticos.

RESULTADO DE EFICÁCIA

59 pacientes acometidos com diarreia aguda e crônica, por diferentes bactérias patogênicas isoladas em coprocultura, foram tratados com suspensão de *Saccharomyces cerevisiae* FR 1972, 5mL, duas vezes ao dia, via oral. Em 90% dos pacientes, a regressão total dos sintomas foi verificada nas primeiras 24 horas de tratamento. Nos 10% restantes, o tratamento prolongou-se por 48 a 72 horas, nos casos de diarreias agudas, e de 7 a 10 dias, nas diarreias crônicas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento é um probiótico, com ação anti-infecciosa, constituído pela cultura de *Saccharomyces cerevisiae* FR 1972, levedo não patogênico que, a exemplo de outras cepas de *Saccharomyces*, apresenta atividade bactericida/bacteriostática sobre germes patógenos intestinais. Esse levedo realiza a síntese de vitaminas do complexo B, possui atividade antimicrobiana, estimula o sistema retículo-endotelial, exerce ação enzimática complementar ao suco digestivo resistente às secreções gástricas e duodenais, e aos antibióticos e quimioterápicos, mesmo em concentrações superiores às que são observadas no tubo digestivo durante os tratamentos. Além disso, apresenta propriedades benéficas para microbiota intestinal. A ação do *Saccharomyces cerevisiae* na diarreia infecciosa pode estar relacionada a um efeito antagônico direto do levedo, administrado em altas concentrações, frente a populações bacterianas anormalmente elevadas. O mecanismo de ação do *Saccharomyces* cerevisiae tem sido estudado por vários autores, com destaque para a ação de duas proteínas produzidas por essa levedura: bacteriocina e a "killer" toxina. A bacteriocina, proteína de alto peso molecular, apresenta ação antibiótica, e a "killer" toxina, proteína de peso molecular 11.470 Dalton, possui ação bactericida.

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

HEBRON

Fls 6479
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista (categoria de risco A).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Florax SM não requer precaução na sua utilização, por se tratar de um produto não absorvido e de ação local. Não há relatos na literatura sobre efeitos adversos do uso concomitante do *Saccharomyces cerevisiae* com a ingestão de bebidas alcoólicas, no entanto, recomenda-se evitar ingeri-los conjuntamente.

NÃO CONTÉM LACTOSE.
NÃO CONTÉM GLÚTEN.
NÃO CONTÉM SOJA.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista (categoria de risco A).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de antifúngicos orais ou sistêmicos com o medicamento **Florax SM** pode reduzir seu efeito terapêutico.

CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser guardado à temperatura entre 15°C e 30°C, ao abrigo da luz e da umidade. Nessas condições, o prazo de validade do medicamento é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento é composto de uma suspensão de coloração amarelada e aspecto turvo, quando agitada.

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

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via oral.
Uso adulto e pediátrico.

Tomar o conteúdo total de 1 flaconete (5mL) a cada 12 horas ou a critério médico.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Não foram relatadas, até o momento, reações adversas, colaterais ou alterações de exames laboratoriais com o uso do **Florax SM**.

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

SUPERDOSE
Como o levedo de *Saccharomyces cerevisiae* não é absorvido pelo organismo, não existe o risco de superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.1557.0015.014-4 **Florax SM Pediátrico Sabor Framboesa com 3 flaconetes**

HEBRON

Fls 6480
Proc. Nº 023/2023
Ass

M.S. 1.1557.0015.009-8 **Florax SM Pediátrico Sabor Framboesa com 5 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.010-1 **Florax SM Hospitalar Pediátrico Sabor Framboesa com 100 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.016-0 **Florax SM Adulto Sabor Framboesa com 3 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.011-1 **Florax SM Adulto Sabor Framboesa com 5 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.012-8 **Florax SM Hospitalar Adulto Sabor Framboesa com 100 flaconetes**

Farm. Resp.: Marta Melissa Leite Maia
CRF/PE nº 2842

INFAN – INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rodovia BR-232 – km 136
Bairro Agamenon Magalhães – Caruaru/PE
CEP 55.034-640
CNPJ 08.939.548/0001-03
Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta bula são propriedade do grupo de empresas Hebron.

www.hebron.com.br
sac@hebron.com.br
SAC: 0800 724 2022

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2016.

RECICLÁVEL HEBRON

HEBRON

Fls 6481
Proc. Nº 023/2023
Ass

Florax SM

Saccharomyces cerevisiae (CEPA Fração 1972)

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral: 100 milhões/mL (adulto) e 50 milhões/mL (pediátrico).
Embalagens com 3 e 5 e 100 flaconetes de 5mL.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Adulto
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor uva contém:
Saccharomyces cerevisiae ..... 5.10^8 (500 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de uva)

Pediátrico
Cada flaconete de 5mL do **Florax SM** sabor uva contém:
Saccharomyces cerevisiae .... $2,5.10^8$ (250 milhões)
Veículo q.s.p. 5mL
(Meio de cultura com tampão fosfato, essência de uva)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento dos distúrbios da microbiota intestinal fisiológica causados por germes patógenos ou pelo uso de antibióticos.

RESULTADO DE EFICÁCIA

59 pacientes acometidos com diarreia aguda e crônica, por diferentes bactérias patogênicas isoladas em coprocultura, foram tratados com suspensão de *Saccharomyces cerevisiae* FR 1972, 5mL, duas vezes ao dia, via oral. Em 90% dos pacientes, a regressão total dos sintomas foi verificada nas primeiras 24 horas de tratamento. Nos 10% restantes, o tratamento prolongou-se por 48 a 72 horas, nos casos de diarreias agudas, e de 7 a 10 dias, nas diarreias crônicas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento é um probiótico, com ação anti-infecciosa, constituído pela cultura de *Saccharomyces cerevisiae* FR 1972, levedo não patogênico que, a exemplo de outras cepas de *Saccharomyces*, apresenta atividade bactericida/bacteriostática sobre germes patógenos intestinais. Esse levedo realiza a síntese de vitaminas do complexo B, possui atividade antimicrobiana, estimula o sistema retículo-endotelial, exerce ação enzimática complementar ao suco digestivo resistente às secreções gástricas e duodenais, e aos antibióticos e quimioterápicos, mesmo em concentrações superiores às que são observadas no tubo digestivo durante os tratamentos. Além disso, apresenta propriedades benéficas para microbiota intestinal. A ação do *Saccharomyces cerevisiae* na diarreia infecciosa pode estar relacionada a um efeito antagônico direto do levedo, administrado em altas concentrações, frente a populações bacterianas anormalmente elevadas. O mecanismo de ação do *Saccharomyces* cerevisiae tem sido estudado por vários autores, com destaque para a ação de duas proteínas produzidas por essa levedura: bacteriocina e a "killer" toxina. A bacteriocina, proteína de alto peso molecular, apresenta ação antibiótica, e a "killer" toxina, proteína de peso molecular 11.470 Dalton, possui ação bactericida.

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

HEBRON

6482
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista (categoria de risco A).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Florax SM não requer precaução na sua utilização, por se tratar de um produto não absorvido e de ação local. Não há relatos na literatura sobre efeitos adversos do uso concomitante do *Saccharomyces cerevisiae* com a ingestão de bebidas alcoólicas, no entanto, recomenda-se evitar ingeri-los conjuntamente.

NÃO CONTÉM LACTOSE.
NÃO CONTÉM GLÚTEN.
NÃO CONTÉM SOJA.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista (categoria de risco A).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de antifúngicos orais ou sistêmicos com o medicamento **Florax SM** pode reduzir seu efeito terapêutico.

CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser guardado à temperatura entre 15°C e 30°C, ao abrigo da luz e da umidade. Nessas condições, 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.

Este medicamento é composto de uma suspensão de coloração amarelada e aspecto turvo, quando agitada.

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

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via oral.
Uso adulto e pediátrico.

Tomar o conteúdo total de 1 flaconete (5mL) a cada 12 horas ou a critério médico.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Não foram relatadas, até o momento, reações adversas, colaterais ou alterações de exames laboratoriais com o uso do **Florax SM**.

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

SUPERDOSE
Como o levedo de *Saccharomyces cerevisiae* não é absorvido pelo organismo, não existe o risco de superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. 1.1557.0015.017-9 **Florax SM Pediátrico Sabor Uva com 3 flaconetes**

HEBRON

6483
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

M.S. 1.1557.0015.018-7 **Florax SM Pediátrico Sabor Uva com 5 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.019-5 **Florax SM Hospitalar Pediátrico Sabor Uva com 100 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.020-9 **Florax SM Adulto Sabor Uva com 3 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.021-7 **Florax SM Adulto Sabor Uva com 5 flaconetes**
M.S. 1.1557.0015.022-5 **Florax SM Hospitalar Adulto Sabor Uva com 100 flaconetes**

Farm. Resp.: Marta Melissa Leite Maia
CRF/PE nº 2842

INFAN – INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rodovia BR-232 – km 136
Bairro Agamenon Magalhães – Caruaru/PE
CEP 55.034-640
CNPJ 08.939.548/0001-03
Indústria Brasileira

Todas as marcas nesta bula são propriedade do grupo de empresas Hebron.

www.hebron.com.br
sac@hebron.com.br
SAC: 0800 724 2022

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2016.

RECICLÁVEL HEBRON

HEBRON

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 da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
		Inclusão inicial de texto de bula – RDC nº 60/12	16/09/2016	22922011661	Não aplicável	16/09/2016	- Mudança nos dizeres Legais	VPS	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 47/2009	18/12/2016	2618372/16-2	Não aplicável	NA	- Inclusão de Não contém lactose; Não contém glúten e Não contém soja.	VPS	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml
		Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/02/2018	0136721188	NA	NA	- Mudança nos dizeres Legais	VPS	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml
		Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/02/2018	0136721/18-8	NA	NA	- Inclusão da apresentação sabor uva no item composição e nos dizeres legais	VP	- 50 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 50 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 3 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 5 flac x 5 ml - 100 milhões/ml sus or ct 100 flac x 5 ml

*VP = Versão Bula para o Paciente / VPS = Versão Bula para o Profissional de Saúde

Fls 6484
Proc. Nº 0213/2023
Ass

Fls 6485
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Ampicilina

Prati-Donaduzzi

Cápsula dura

500 mg

prati donaduzzi

6486
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ampicilina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura de 500 mg em embalagem com 12, 21, 70, 120, 140, 210, 280, 350, 480 e 840 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura contém:
ampicilina.....500 mg
excipiente q.s.p..... 1 cápsula dura
Excipientes: dióxido de silício e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis à ampicilina, tais como infecções do trato urinário, respiratório, digestivo e biliar. Infecções localizadas ou sistêmicas especialmente as causadas por microrganismos do grupo esterococos, infecções por bacilos gram-negativos como *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Haemophilus, Shigella, Salmonella* e *E. coli.* Também indicada nas infecções bucais, extrações infectadas e outras intervenções cirúrgicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Gold e cols. realizaram um grande estudo clínico para comparar a eficácia e segurança da ampicilina com a ciclacilina, ambas por via oral, para o tratamento de infecções geniturinárias, de partes moles, respiratórias e otites em pacientes adultos e pediátricos (N=2.581). A eficácia dos antibióticos para erradicação dos patógenos e promoção de cura clínica foi igual, tanto para bactérias Gram + quanto para Gram -. A ampicilina resultou em resposta clínica em mais de 90% das infecções de partes moles e das otites médias. A incidência de diarreia e *rash* cutâneo foram maiores nos pacientes tratados com ampicilina em comparação com a ciclacilina. 3 A ampicilina oral foi comparada com a claritromicina oral no tratamento de infecções respiratórias em pacientes com DPOC, num estudo publicado por Aldons. 125 pacientes com bronquite infectada foram randomizados para tratamento com claritromicina (250mg 12/12 horas) ou ampicilina (250mg 6/6 horas), durante 7 a 14 dias. As taxas de cura clínica foram de 96% para a claritromicina e 91% para a ampicilina (p = NS), enquanto a cura bacteriológica foi de 96% para a claritromicina e 100% para a ampicilina (p = NS). Os principais eventos adversos foram relacionados ao trato digestivo, e foram reportados em 7-11% dos pacientes tomando claritromicina e 1-5% dos pacientes tomando ampicilina. O estudo concluiu pela equivalência entre os antibióticos para o tratamento das bronquites infectadas.4 Nesta mesma indicação (tratamento de bronquite infectada), a ampicilina foi comparada com a cefalexina num estudo envolvendo 111 pacientes. Observou-se resposta clínica em 91% dos pacientes recebendo cefalexina e em 96% daqueles tratados com ampicilina. Os eventos adversos foram leves e semelhantes nos dois grupos, levando aos autores a concluírem pela equivalência entre os antibióticos com eficácia e segurança.5

1. Overturf GD, Steinberg EA, Underman AE, et al. *Comparative trial of carbenicilin and ampicillin therapy for purulent meningitis.* Antimicrob Agents Chemother 1977; 11 (3): 420-6.
2. Kabir I, Butler T, Khanam A. *Comparative efficacies of single intravenous doses of ceftriaxone and ampicilina for shigellosis in a placebo-controlled trial.* Antimicrob Agents Chemother 1986; 29(4):645-8.
3. Gold JA, Hegarty CP, Deitch MW, Walkdr BR. *Couble-blind clinical trials of oral cyclacillin and ampicillin.* Antimicrob Agents Chemother 1979; 15(1):55-8.
4. Aldons PM. *A comparison of clarithromycin with ampicillin in the treatment of outpatients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis.* J Antimicrob Chemother 1991; 27 Suppl A: 101-8.
5. Cooke DM, Garrett RT. *A double-blind comparison of cephalexin and ampicillin in the treatment of bronchitis.* J Antimicrob Chemother 1975; 1(3 Suppl):99-103.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
Ampicilina ou ácido 6[D(-) alfa-aminofenilacetamido] penicilânico, é um antibiótico bactericida, semissintético, derivado do núcleo fundamental das penicilinas, o ácido 6-aminopenicilânico. Relatos de estudos *in vitro* demonstraram sensibilidade à ampicilina para os seguintes microrganismos:

Fls 6487
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Gram-positivos: estreptococos alfa e beta-hemolíticos; *Streptococcus pneumoniae* (chamado *Diplococcus pneumoniae*); estafilococos não produtores de penicilinase; *Bacillus anthracis, Clostridia sp; Corynebacterium xerosis* e a maioria das *cepas de enterococos.*
- Gram-negativos: *Haemophylus influenzae; Proteus mirabilis* e muitas *cepas de Salmonella* (incluindo *Salmonella typhosa); Shigella e Escherichia coli.*

Farmacocinética

A ampicilina é estável na presença do ácido gástrico, sendo bem absorvida pelo trato gastrintestinal. Difundese rapidamente na maioria dos tecidos e fluídos do organismo. A penetração no líquor e no cérebro, entretanto, somente ocorre na presença de inflamação meníngea.

A ampicilina é largamente excretada sob a forma ativa na urina. De todas as penicilinas é a que se fixa em menor grau às proteínas plasmáticas. Níveis séricos de aproximadamente 2,0 mcg/mL foram alcançados 1 a 2 horas após a administração oral de 250 mg de ampicilina para indivíduos adultos. Níveis significativos foram detectados por 6 horas. Os níveis séricos obtidos após injeção intramuscular são proporcionais à dose administrada. Níveis de aproximadamente 40,0 mcg/mL foram alcançados meia hora após injeção de 1.000 mg IM em indivíduos adultos. Níveis mais elevados podem ser obtidos com a administração endovenosa, dependendo da dose e da velocidade de infusão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de reações de hipersensibilidade às penicilinas e/ou demais componentes da formulação. Não deve ser administrado a pacientes sensíveis às cefalosporinas devido a ocorrência de reação alérgica cruzada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se a realização de testes bacteriológicos para determinação dos microrganismos causadores do processo infeccioso, assim como a sensibilidade destes à ampicilina, antes da instituição de qualquer medicação antimicrobiana. Para se determinar a susceptibilidade relativa *in vitro* pelo método Kirby-Bauer, deve-se utilizar discos de ampicilina de 10 mcg. Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais foram registradas em pacientes sob tratamento com penicilinas. Indivíduos com hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais susceptíveis a estas reações. Têm sido descritos casos de indivíduos com história de hipersensibilidade a penicilinas os quais apresentaram reações intensas quando tratados com cefalosporinas. Antes de se iniciar terapêutica com penicilinas deve-se realizar anamnese criteriosa sobre história de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos.

Caso ocorram reações alérgicas, deve-se instituir tratamento adequado e considerar a interrupção do uso deste medicamento. Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteróides endovenosos e controle respiratório, incluindo entubação, se necessário. A possibilidade de superinfecção por patógenos micóticos ou bacterianos deve ser avaliada quando o produto for utilizado por tempo prolongado. Nestes casos, deve-se instituir terapêutica adequada.

Sugere-se maior espaçamento das doses (a cada 12 ou 16 horas) para o tratamento de infecções sistêmicas, embora doses usuais possam ser empregadas para infecções do trato urinário.

Gravidez

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

Lactação

Pequenas concentrações de ampicilina foram detectadas no leite materno. Os efeitos para o lactente, caso existam, não são conhecidos. Este medicamento deve ser administrado com cautela para mulheres que estão em fase de amamentação.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo da fertilidade

A ampicilina demonstrou-se não mutagênica nos testes de Ames. Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico. Efeitos deletérios sobre a fertilidade humana não são conhecidos.

Exames laboratoriais

Assim como para qualquer fármaco potente, avaliações periódicas das funções renal, hepática e hematopoética deveriam ser realizadas, durante tratamentos prolongados.

Uso em portadores de insuficiência hepática e/ou renal

Pode haver acúmulo de ampicilina em pacientes com comprometimento intenso da função renal (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/minuto).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há evidências de que a ampicilina diminua a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes recebendo alopurinol para o tratamento de hiperuricemia parecem estar predispostos ao desenvolvimento de erupções cutâneas induzidas pela ampicilina. A ampicilina tem sido associada com uma redução na excreção urinária de estrógenos endógenos em pacientes grávidas e casos isolados de irregularidade menstrual e gravidez não planejada em pacientes recebendo contraceptivos orais. A probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como prolonga e aumenta os seus níveis séricos.

Interação com testes de laboratório:

As penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria realizada com o método do sulfato de cobre, ocasionando falsos resultados de acréscimo ou diminuição. Esta interferência não ocorre com o método da glicose oxidase.

6488
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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.

Este medicamento apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, cor azul claro e azul escuro.

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

As cápsulas de deste medicamento devem ser deglutidas com um pouco de líquido. A ingestão de alimentos interfere na absorção de ampicilina, portanto recomenda-se sua tomada 30 minutos a 1 hora antes das refeições.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

A garantia de níveis sanguíneos eficazes em virtude de sua estabilidade no meio gastrintestinal indica a via oral para a administração da ampicilina. A critério médico e de acordo com a maior ou menor gravidade da infecção recomenda-se a seguinte posologia:

INFECÇÃO	ADULTOS (*)	CRIANÇAS (**)
Vias Respiratórias	200-500 mg a cada 6 horas	25-50 mg/kg/dia em doses iguais em cada 6 a 8 horas
Trato Gastrintestinal	500 mg a cada 6 horas	50-100 mg/kg/dia em doses iguais em cada 6 a 8 horas
Vias Geniturinárias	500 mg a cada 6 horas	50-100 mg/kg/dia em doses iguais em cada 6 a 8 horas
Meningite Bacteriana	8 a 14 g a cada 24 horas	100 a 200 mg/kg/dia

(*) Podem ser necessárias doses maiores para infecções graves.

(**) As doses recomendadas para crianças destinam-se àquelas cujo peso não resulte em doses mais altas que para adultos.

Doses menores que as recomendadas na tabela acima não devem ser utilizadas. Em infecções graves o tratamento poderá ser prolongado por várias semanas, e mesmo doses mais elevadas poderão ser necessárias.

Os pacientes devem continuar o tratamento pelo menos por 48 a 72 horas após cessarem todos os sintomas ou tornarem-se negativas as culturas. As infecções por estreptococos hemolíticos requerem um mínimo de 10 dias de tratamento para evitar manifestações de febre reumática ou glomerulonefrite. Nas infecções crônicas das vias geniturinárias e gastrintestinais são necessárias frequentes avaliações bacteriológicas e clínicas, assim como exames pós-tratamento repetidos por vários meses, para confirmação de cura bacteriológica.

Infecção por *Neisseria gonorrhoeae*: infecções uretrais, cervicais, retais e faríngeanas em adultos podem ser tratadas com dose única de 3,5 g de ampicilina associada a 1,0 g de probenecida administradas simultaneamente. Deve-se realizar seguimento, por meio de culturas, de 4 a 7 dias em homens e de 7 a 14 dias em mulheres, após o tratamento. Todos os pacientes com gonorréia deveriam possuir testes sorológicos para sífilis na época do diagnóstico. Pacientes com posologia negativa, que não apresentem lesão suspeita de sífilis deveriam fazer seguimento de controle com sorologia mensal durante 4 meses, para detectar possível sífilis mascarada pelo tratamento da gonorréia. Pacientes com gonorréia, que apresentam sífilis concomitante, devem receber tratamento adicional apropriado para sífilis de acordo com seu estágio.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como com outras penicilinas, a maioria das reações adversas estão essencialmente limitadas a reações de hipersensibilidade. Estas ocorrem com maior probabilidade em indivíduos que demonstraram reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, ou naqueles com história de alergia, asma, febre do feno ou urticária.

Podem ser atribuídas ao uso da ampicilina as seguintes reações adversas:

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

Sistema Nervoso Central: cefaleia;

Sistema digestivo: estomatite por *Candida*, náusea, vômito, diarreia;

Sistema geniturinário: vulvovaginite por *Candida*.

Reações incomuns (>1/1000 e <1/100):

Sistema cardiovascular: hipotensão arterial;

Pele: erupção cutânea generalizada, prurido, urticária, reações de hipersensibilidade, reações semelhantes à doença do soro;

Equilíbrio hidroeletrolítico: edema por retenção hídrica;

Sistema respiratório: dispneia;

6489
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Sistema digestivo: dor epigástrica.
Reações raras (>1/10000 e < 1/1000):
Sistema circulatório: trombose venosa, tromboflebite;
Sistema digestivo: doença hepática, colite pseudomembranosa;
Sistema geniturinário: nefrite intersticial, insuficiência renal aguda, cristalúria;
Pele: necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-johnson;
Sistema nervoso central: confusão mental sem outra especificação, convulsões, febre;
Equilíbrio hidroeletrolítico: hipopotassemia;
Hematológica: anemia hemolítica, hipoplasia medular, distúrbio da coagulação, trombocitopenia, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, púrpura trombocitopênica;
Imunológicas: anafilaxia;
Osteomuscular: exacerbação de miastenia gravis;
Local de injeção: sintomas no local de aplicação.
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
As penicilinas apresentam toxicidade direta mínima ao homem. É improvável que efeitos tóxicos graves resultem de ingestão, mesmo que em largas doses. O perigo potencial associado à administração de altas doses por via parenteral é o possível efeito irritante sobre o sistema nervoso central e periférico, podendo causar ataque epileptiforme. Pacientes com disfunção renal são mais susceptíveis a alcançar níveis sanguíneos tóxicos. Não havendo antídoto específico, o tratamento, quando necessário, deve ser de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0201
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
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 12, 21, 70, 120, 140, 210, 280, 350, 480 e 840 cápsulas.

Fls 6490
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor

Fls 6491
Proc. Nº 023/2023
Ass.

espironolactona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

50 mg e 100 mg

hipolabor
0492
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

espironolactona
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
espironolactona

FORMA FARMACÊUTICA:
Comprimido

APRESENTAÇÕES:
50 mg– Cartucho contendo 30 comprimidos
50 mg - Caixa contendo 500 comprimidos
100 mg – Cartucho contendo 16 comprimidos
100 mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:

espironolactona	50 mg	100 mg
Excipientes q.s.p		1 comprimido

(sulfato de cálcio diidratado, amido, álcool etílico, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A espironolactona é indicada para:
• hipertensão essencial;
• distúrbios edematosos, tais como: edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica;
• edema idiopático;
• terapia auxiliar na hipertensão maligna;
• hipopotassemia quando outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas;
• profilaxia da hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos, ou quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias.
• diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

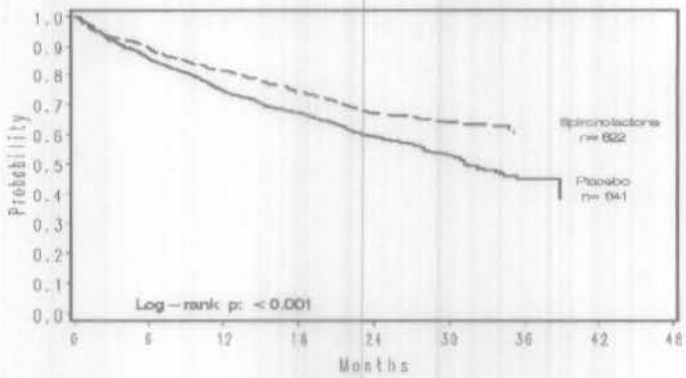
Insuficiência cardíaca grave: O Estudo Randomizado de Avaliação de espironolactona (RALES[1]) foi um estudo multinacional, duplo-cego em pacientes com fração de ejeção ≤ 35%, história de insuficiência cardíaca Classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) de 6 meses e insuficiência cardíaca de Classe III-IV na época da randomização. Todos os pacientes deveriam estar tomando um diurético de alça e, se tolerado, um inibidor da ECA. Pacientes com creatinina > 2,5 mg/dL na linha de base ou um aumento recente de 25% ou com potássio sérico > 5,0 mEq/L na linha de base foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para 25 mg de espironolactona por via oral uma vez ao dia ou ao placebo correspondente. Consultas de seguimento e avaliações laboratoriais (incluindo potássio sérico e creatinina) foram realizadas a cada quatro semanas durante as primeiras 12 semanas, a seguir a cada 3 meses durante o primeiro ano e depois a cada 6 meses. A dosagem poderia ser retida para hipercalemia grave ou se a cretinina no soro aumentar para > 4,0 mg/dL. Os pacientes que eram intolerantes ao regime de dosagem inicial tiveram a sua dose reduzida para um comprimido a cada dia de uma a quatro semanas. Os pacientes tolerantes a um comprimido diário em 8 semanas poderiam ter sua dose aumentada para dois comprimidos diários a critério do investigador.

O RALES envolveu 1663 pacientes em 195 centros em 15 países entre 24 de março de 1995 e 31 de dezembro de 1996. A população do estudo foi principalmente de brancos (87%, com 7% de negros, 2% de asiáticos e 4% de outros), do sexo masculino (73%) e idosos (idade média de 67 anos). A fração de ejeção média foi de 0,26. Setenta por cento eram de classe NYHA III e 29% da classe IV. A etiologia presumida de insuficiência cardíaca foi isquêmica em 55% e não-isquêmica em 45%. Havia histórico de infarto do miocárdio em 28%, de hipertensão em 24% e diabetes em 22%. A creatinina sérica basal mediana foi de 1,2 mg/dL e o clearance médio de creatina de base era de 57 mL/min. A dose diária média no final do estudo para os pacientes randomizados foi de 26 mg de espirolactona.

Medicações concomitantes incluíram um diurético de alça em 100% dos pacientes e uma ACE de inibidor em 97%. Outros medicamentos usados em qualquer momento durante o estudo inclui digoxina (78%), anticoagulantes (58%), ácido acetilsalicílico (43%) e beta-bloqueadores (15%).O desfecho primário do estudo RALES foi o tempo até o evento fatal de todas as causas. O RALES foi concluído antecipadamente, após um acompanhamento médio de 24 meses, por causa do benefício sobre a mortalidade detectado em uma análise intermediária planejada. As curvas de sobrevida por grupo de tratamento são mostradas na Figura 1.

Figura 1. Sobrevida por grupo de tratamento no estudo RALES



A espironolactona reduziu o risco de morte em 30% comparado ao placebo (p<0,001; intervalo de confiança de 95% entre 18% a 40%). A espironolactona reduziu o risco de morte cardíaca, a morte primariamente súbita e a morte por insuficiência cardíaca progressiva em 31% comparado ao placebo (p<0,001; intervalo de confiança de 95%, entre 18% a 42%).

A espironolactona também reduziu o risco de hospitalização por causas cardíacas (definidas como piora da insuficiência cardíaca, angina, arritmias ventriculares ou infarto do miocárdio) em 30% (p<0,001, intervalo de confiança 95%, entre 18% a 41%). Alterações na classe NYHA foram mais favoráveis com a espironolactona: no grupo de espironolactona, a classe NYHA no final do estudo melhorou em 41% dos pacientes e piorou em 38% comparado com melhora em 33% e piora em 48% no grupo placebo (p<0,001).

Os índices de risco de mortalidade para alguns subgrupos são mostrados na Figura 2. O efeito favorável da espironolactona na mortalidade se mostrou semelhante em ambos os sexos e em todos os grupos etários, exceto em pacientes abaixo de 55 anos; não havia não brancos em número suficiente no estudo RALES para obter qualquer conclusão sobre efeitos diferenciais por raça. O benefício da espironolactona se mostrou maior em pacientes com níveis de potássio sérico baixos na linha de base e menor em pacientes com frações de ejeção < 0,2.
Estas análises de subgrupo devem ser interpretadas com cautela.

8493
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Figura 2. Índices de risco de mortalidade por todas as causas por subgrupos no RALES

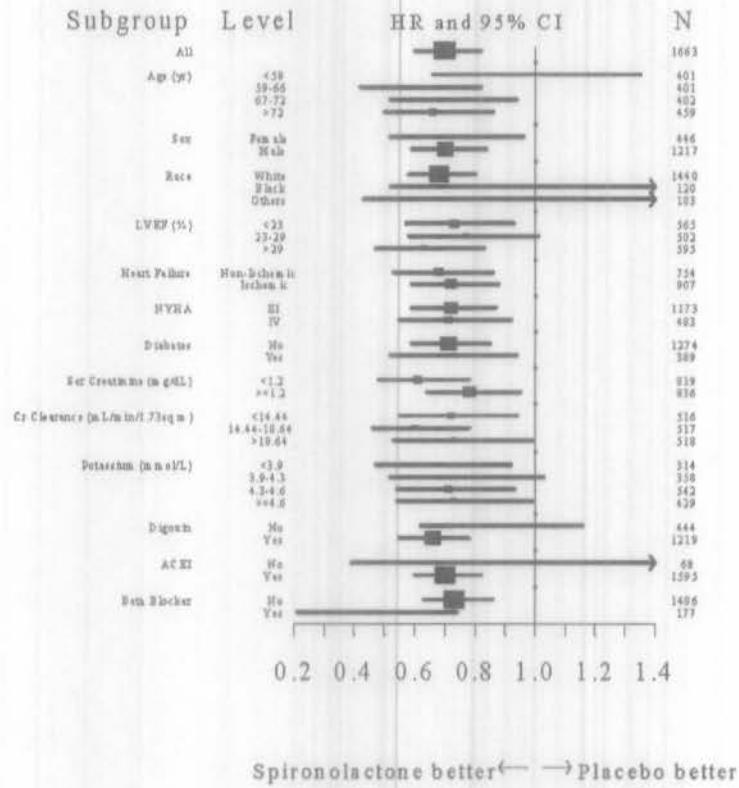


Figura 2: o tamanho de cada caixa é proporcional ao tamanho da amostra e à frequência do evento. LVEF significa fração de ejeção ventricular esquerda, *Cr Clearance* significa *clearance* de creatina e *ser Creatinine* significa creatinina sérica e ACEI significa inibidor da enzima conversora de angiotensina.

A eficácia e tolerância de longo prazo de espironolactona na hipertensão essencial foram avaliadas entre 20.812 pacientes em um estudo prospectivo conduzido por *Jeunemaitre e cols*[2] Em pacientes tratados com espironolactona sozinha durante um período de acompanhamento médio de 23 meses, uma dose média de 96,5 mg reduziu a pressão sistólica e a pressão diastólica em respectivamente, 18 e 10 mmHg abaixo dos níveis pré-tratamento. A redução da pressão arterial foi maior com doses de 75 a 100 mg (12,4% e 12,2%) do que com doses de 25 a 50 mg (5,3 e 6,5%, p<0,001). O nível de creatinina plasmática aumentou modestamente (8,3 µmol/litro), assim como o nível de potássio plasmático (0,6 mmol/litro) (ambos p<0,001); o nível de ácido úrico aumentou, mas não significativamente (10,5 µmol/litro). Os níveis de glicose em jejum e de colesterol total não mudaram, os níveis de triglicérides aumentaram ligeiramente (0,1 mmol/litro, p<0,05). Estas alterações foram semelhantes em ambos os sexos e não foram influenciadas pela duração do acompanhamento. Os autores concluíram que a espironolactona administrada na prática diária reduziu a pressão arterial sem induzir efeitos adversos metabólicos.

Nishizaka e cols[3]avaliaram o benefício anti-hipertensivo de adição de baixas doses de espironolactona a regimes de múltiplos fármacos, que incluíram um diurético e um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com hipertensão resistente com e sem aldosteronismo primário. A espironolactona em baixas doses foi associada com uma redução média adicional da pressão arterial de 21 ± 21/10 ± 14 mmHg após 6 semanas e 25 ± 20/12 ± 12 mmHg no acompanhamento de 6 meses. A redução da pressão arterial foi semelhante em pacientes com e sem aldosteronismo primário e foi aditiva ao uso de inibidores da ECA, BRAs e diuréticos. Os autores concluíram que baixas doses de espironolactona proporcionam uma redução aditiva significativa da pressão arterial em pacientes afro-americanos e brancos com hipertensão resistente, com e sem aldosteronismo primário.

Saruta e cols[4] avaliaram 40 pacientes pré-operatoriamente com aldosteronismo primário devido a adenoma examinando a gravidade da hipertensão, história familiar de hipertensão, idade dos pacientes, duração da hipertensão, atividade da renina plasmática, concentração da aldosterona plasmática e eficácia de espironolactona (100 mg por dia por 10 dias) na pressão arterial. Em 30 dos 40 pacientes a pressão arterial foi reduzida para menos de 160/95 mmHg dentro de um ano após adrenalectomia (respondedores). Em outros 10 pacientes, a pressão arterial não foi reduzida marcadamente e permaneceu acima de 160/95 mmHg (não-respondedores).

Fls 6494
Proc. Nº 023/2023
ASS

Foi observada uma redução da pressão arterial média de mais de 15 mmHg após administração de espironolactona em 29 dos 30 respondedores. O outro único paciente apresentou uma redução de 11 mmHg da pressão arterial média. Por outro lado, nenhum dos 30 respondedores mostrou uma redução da pressão arterial média de mais de 15 mmHg após a administração de espironolactona. A partir destes resultados os autores concluíram que a resposta pré-operatória da pressão arterial à administração de 100 mg por dia de espironolactona por 10 dias representa um indicador útil para o prognóstico pós-operatório de hipertensão em pacientes com aldosteronismo primário devido a adenoma.

Referências

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure RALES study. N Engl J Med 1999;341:709-17.
2. Jeunemaitre X(1), Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. Am J Cardiol. 1987 Oct 1;60(10):820-5.
3. Nishizaka M K, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. AJH 2003;16:925-930.
4. Saruta T, Suzuki H, Saito I, Murai M, Tazaki H. Pre-operative evaluation of the prognosis of hypertension in primary aldosteronism owing to adenoma. Acta Endocrinol (Copenh) 1987;116:229-234.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando principalmente no local de troca de íons sódio-potássio dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal do rim. A espironolactona causa aumento das quantidades de sódio e água a serem excretados, enquanto o potássio é retido.

A espironolactona atua como diurético e como anti-hipertensivo por este mecanismo. Ela pode ser administrada sozinha ou com outros agentes diuréticos que atuam mais proximamente no túbulo renal.

Atividade antagonista da aldosterona

Níveis aumentados do mineralocorticoide, aldosterona, estão presentes no hiperaldosteronismo primário e secundário. Estados edematosos em que o aldosteronismo secundário é usualmente envolvido incluem a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica. Pela competição com a aldosterona pelos receptores, a espironolactona promove uma terapia eficaz no tratamento de edema e ascites nestas condições. A espironolactona atua contra o aldosteronismo secundário induzido pelo volume de depleção e associado com a perda de sódio causado pela terapia diurética.

A espironolactona é efetiva na diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica em pacientes com hiperaldosteronismo primário. É também efetiva na maioria dos casos de hipertensão essencial apesar do fato da secreção de aldosterona estar dentro dos limites normais no início da hipertensão essencial.

A espironolactona não demonstrou elevar as concentrações séricas de ácido úrico, precipitar crises de gota, ou alterar o metabolismo dos carboidratos.

Propriedades Farmacocinéticas

A espironolactona é rápida e extensamente metabolizada. Produtos contendo enxofre constituem os principais metabólitos e acredita-se serem os principais responsáveis, junto à espironolactona, pelos efeitos terapêuticos do medicamento. Os dados farmacocinéticos foram obtidos de 12 voluntários saudáveis que receberam 100 mg de espironolactona diariamente por 15 dias. No 15º dia, a espironolactona apresentou resultados imediatamente na coleta de sangue após um café da manhã de baixa caloria.

	Fator de Acumulação: AUC (0-24 horas, Dia 15) AUC (0-24 horas, Dia 1)	Pico Médio na Concentração Sérica	Média (SD) Meia-vida Pós-Estado de Repouso
7-α-(tiometil) espironolactona	1,25	391 ng/mL às 3,2 horas	13,8 horas (6,4)(terminal)
6-β-hidroxi-7-α-(tiometil) espironolactona	1,50	125 ng/mL às 5,1 horas	15,0 horas (4,0)(terminal)
Canrenona	1,41	181 ng/mL às 4,3 horas	16,5 horas (6,3)(terminal)
espironolactona	1,30	80 ng/mL às 2,6 horas	Aproximadamente 1,4horas (0,5) (β meia-vida)

A atividade farmacológica dos metabólitos da espironolactona no homem não é conhecida. Contudo, em ratos adrenalectomizados, as atividades antimineralocorticoides dos metabólitos canrenona (C), 7-α-(tiometil) espirolactona (TMS) e 6-β-hidroxi-7-α-(tiometil) espirolactona (HTMS), relativos à espironolactona, foram 1,10, 1,28 e 0,32 respectivamente. Relativo à espironolactona, sua afinidade de ligação ao receptor de aldosterona em lâmina de rim de rato foi 0,19, 0,86 e 0,06 respectivamente.

Em humanos, a potência do TMS e do 7-α-tioespirolactona na reversão dos efeitos do mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, na composição eletrolítica urinária foram 0,33 e 0,26 respectivamente, relativo à espironolactona. Contudo, visto que as concentrações séricas deste esteroide não foram determinadas, sua incompleta absorção e/ou metabolismo de primeira passagem não poderia ser excluído como uma razão para sua reduzida atividade *in vivo*.

A espironolactona e seus metabólitos são mais de 90% ligados a proteínas plasmáticas. Os metabólitos são excretados primariamente na urina e secundariamente na bile.

O efeito de alimentos na absorção da espironolactona foi avaliado em estudo de dose única em nove voluntários saudáveis que não fazem uso de medicação. O alimento aumentou a biodisponibilidade da espironolactona não metabolizado por aproximadamente 100%. A importância clínica deste achado não é conhecida.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

Fls 6495
Proc. Nº 023/2023
ASS

A espironolactona administrada oralmente demonstrou ser um tumorígeno em estudos de administração na dieta realizados com ratos, com seus efeitos proliferativos manifestados nos órgãos endócrinos e no fígado. Em estudo de 18 meses utilizando doses de espironolactona de 50, 150 e 500 mg/kg/dia, houve um aumento estatisticamente significativo em adenomas benignos de tireoide e testículos em ratos machos, um aumento relacionado à dose nas alterações proliferativas no fígado (incluindo hepatomegalia e nódulos hiperplásicos). Em estudos de 24 meses nos quais ratos receberam doses de 10, 30, 100 e 150 mg/kg/dia de espironolactona, a faixa de efeitos proliferativos incluíram um aumento significativo de adenomas hepatocelulares e células de tumor intersticial testicular em machos, e um aumento significativo de células de adenoma folicular na tireoide e carcinomas em ambos os sexos.
Há aumento estatisticamente significativo também em pólipos estroma endometrial uterino em fêmeas.

Foi observada incidência de leucemia mielocística relacionada à dose (acima de 30 mg/kg/dia), em ratos alimentados diariamente com doses de canrenoato de potássio (um componente quimicamente similar a espironolactona e cujo principal metabólito, canrenona, é também um principal produto da espironolactona no homem), por um período de 1 ano. Em estudos de 2 anos em ratos, a administração oral de canrenoato de potássio foi associada com leucemia mielocística e hepática, tireoide e tumores testiculares e mamários.

Nem espironolactona ou canrenoato de potássio produziram efeitos mutagênicos em testes utilizando bactérias ou leveduras. Na ausência de ativação metabólica, nem espironolactona ou canrenoato de potássio se mostraram mutagênicos em testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, foi relatado que a espironolactona apresenta resultados negativos em alguns testes mutagênicos mamários *in vitro* e inconclusivos (mas ligeiramente positivo) para mutagenicidade em outros testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, canrenoato de potássio tem sido reportado resultados positivos para mutagenicidade em alguns testes mamários *in vitro*, inconclusivo em alguns e negativo em outros.

Em um estudo de reprodução de três ninhadas no qual ratas fêmeas receberam doses diárias de 15 e 50 mg/kg/dia de espironolactona, não houve efeitos no acasalamento e fertilidade, mas houve um pequeno aumento na incidência de filhotes natimortos com doses de 50 mg/kg/dia. Quando injetado em ratas fêmeas (100 mg/kg/dia por 7 dias via intraperitoneal (i.p.)) de espironolactona, parece aumentar o comprimento do ciclo estral pelo prolongamento diestro durante o tratamento e induzindo constante diestro durante o período de observação pós-tratamento de 2 semanas. Estes efeitos foram associados ao retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e uma redução dos níveis de estrógeno circulante, que poderia ser esperado prejudicar o acasalamento, fertilidade e fecundidade. A espironolactona (100 mg/kg/dia), administrado via i.p. em camundongos fêmeas durante um período de 2 semanas de coabitação com machos não tratados, diminuiu o número de concebimentos do acasalamento (este efeito mostrou ser causado pela inibição da ovulação) e diminuição do número de embriões implantados e daqueles que se tornaram uma gravidez (este efeito mostrou ser causado por uma inibição da implantação), e dose de 200 mg/kg, também aumentou o período de latência para o acasalamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A espironolactona é contraindicada a pacientes com:
- insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria;
- doença de Addison;
- hipercalemia;
- hipersensibilidade conhecida à espironolactona
- uso concomitante de eplerenona.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso concomitante de espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular, ou outras drogas ou condições conhecidas que possam causar hiperpotassemia, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar à hiperpotassemia grave.
É aconselhável realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos, tendo em vista a possibilidade de hiperpotassemia, hiponatremia e uma possível elevação transitória da ureia sérica especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática.

Acidose metabólica hiperclorêmica reversível, usualmente em associação com hiperpotassemia, foi relatada em alguns pacientes com cirrose hepática descompensada, mesmo quando a função renal é normal.

Hiperpotassemia em pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave
Hiperpotassemia pode ser fatal. É crítico monitorar e controlar os níveis séricos de potássio em pacientes com insuficiência cardíaca grave recebendo espironolactona. Evitar o uso de outros diuréticos poupadores de potássio.
Evitar uso de suplementos orais de potássio em pacientes com o potássio sérico > 3.5 mEq/L. A recomendação de monitoramento de potássio e creatinina é uma semana após início ou aumento da dose de espironolactona, mensalmente após os três primeiros meses e a cada quatro meses, por um ano e após, a cada 6 meses. Descontinuar ou interromper o tratamento se potássio sérico > 5 mEq/L ou se a creatinina sérica > 4 mg/dL.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
A espironolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelhos que receberam espironolactona apresentaram taxa de concepção reduzida, aumento da taxa de reabsorção e número menor de nascimentos vivos. Nenhum efeito embriotóxico foi observado em ratos aos quais houve administração de altas doses de espironolactona, no entanto, houve relato de hipoprolactinemia limitada e relacionada à dose, assim como diminuição dos pesos da próstata ventral e da vesícula seminal em machos e aumento da secreção de hormônio luteinizante e dos pesos ovariano e uterino em fêmeas. Feminização da genitália externa em fetos masculinos foi relatada em outro estudo em ratos.
Não há estudos em mulheres grávidas. A espironolactona deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benéfico justificar o risco potencial para o feto.
A canrenona, um metabólito ativo e principal da espironolactona, aparece no leite materno. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite materno e devido ao desconhecido potencial para eventos adversos sobre o lactante, uma decisão deve ser tomada em relação à descontinuação do tratamento levando-se em conta a importância do fármaco para a mãe.

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

Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas
Sonolência e tontura ocorrem em alguns pacientes. É recomendada precaução ao dirigir ou operar máquinas até que a resposta inicial ao tratamento seja determinada.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de medicamentos conhecidos por causar hiperpotassemia com espironolactona pode resultar em hiperpotassemia grave.

A espironolactona pode ter um efeito aditivo quando administrada concomitantemente com outros diuréticos e anti-hipertensivos. A dose desses fármacos deverá ser reduzida quando espironolactona for incluída ao tratamento.

A espironolactona reduz a resposta vascular à norepinefrina. Devem ser tomados cuidados com a administração em pacientes submetidos à anestesia enquanto esses estiverem sendo tratados com espironolactona.

Foi demonstrado que espironolactona aumenta a meia-vida da digoxina.

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides tais como ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico podem atenuar a eficácia natriurética dos diuréticos devido à inibição da síntese intrarrenal de prostaglandinas e foi demonstrado que atenuam o efeito diurético da espironolactona.

A espironolactona aumenta o metabolismo da antipirina.

A espironolactona pode interferir na análise dos exames de concentração plasmática de digoxina.

Acidose metabólica hipercalêmica foi relatada em pacientes que receberam espironolactona concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

Coadministração de espironolactona e carbenoxolona pode resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

6496
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A espironolactona de 50 mg e 100 mg deve ser conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 08 ou 10 comprimidos.
Características organolépticas: comprimido branco a levemente amarelado, circular, biconvexo, liso e sem vinco.
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 adultos, a dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

Hipertensão Essencial
Dose usual de 50 mg/dia a 100 mg/dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de 2 semanas, até 200 mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo 2 semanas para garantir uma resposta adequada do tratamento. A dose deverá ser ajustada conforme necessário.

Doenças Acompanhadas por Edema
A dose diária pode ser administrada tanto em doses fracionadas como em dose única.

Insuficiência Cardíaca Congestiva
É recomendado administrar uma dose inicial diária de 100 mg de espironolactona, administrada em dose única ou dividida, podendo variar entre 25 mg e 200 mg diariamente. A dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Cirrose Hepática
Se a relação sódio urinário/potássio urinário (Na^+ / K^+) for maior que 1,0 (um), a dose usual é de 100 mg/dia. Se essa relação for menor do que 1,0 (um), a dose recomendada é de 200 mg/dia a 400 mg/dia. A dose de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Síndrome Nefrótica
A dose usual em adultos é de 100 mg/dia a 200 mg/dia. A espironolactona não demonstrou afetar o processo patológico básico, e seu uso é aconselhado somente se outra terapia for ineficaz.

Edema Idiopático
A dose habitual é de 100 mg por dia.

Edema em Crianças
A dose diária inicial é de aproximadamente 3,3 mg/kg de peso administrada em dose fracionada. A dosagem deverá ser ajustada com base na resposta e tolerabilidade do paciente. Se necessário pode ser preparada uma suspensão triturando os comprimidos de espironolactona com algumas gotas de glicerina e acrescentando líquido com sabor. Tal suspensão é estável por 1 mês quando mantida em local refrigerado.

Hipopotassemia / hipomagnesemia
25 mg/dia a 100 mg/dia é útil no tratamento da hipopotassemia e/ou hipomagnesemia induzida por diuréticos, quando suplementos orais de potássio e/ou magnésio forem considerados inadequados.

Diagnóstico e Tratamento do Hiperaldosteronismo Primário
A espironolactona pode ser empregada como uma medida diagnóstica inicial para fornecer evidência presuntiva de hiperaldosteronismo primário enquanto o paciente estiver em dieta normal.
Teste a longo prazo: dose diária de 400 mg por 3 ou 4 semanas. A correção da hipopotassemia e hipertensão revelam a evidência presuntiva para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.
Teste a curto prazo: dose diária de 400 mg por 4 dias. Se o potássio sérico se eleva durante a administração de espironolactona, porém diminui quando é descontinuado, o diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário deve ser considerado.

Tratamento Pré-operatório de Curto Prazo de Hiperaldosteronismo Primário
Quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo for bem estabelecido por testes mais definitivos, espironolactona pode ser administrada em doses diárias de 100 mg a 400 mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados inaptos para cirurgia, espironolactona pode ser empregada como terapia de manutenção em longo prazo, com o uso da menor dose efetiva individualizada para cada paciente.

Hipertensão Maligna

Somente como terapia auxiliar e quando houver excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica. A dose inicial é de 100 mg/dia, aumentada quando necessário a intervalos de duas semanas para até 400 mg/dia. A terapia inicial pode incluir também a combinação de outros fármacos anti-hipertensivos à espironolactona. Não reduzir automaticamente a dose dos outros medicamentos como recomendado na hipertensão essencial.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.
Dose omitida: Caso o paciente esqueça-se de tomar espironolactona no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Fls 6497
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas em associação com o tratamento com espironolactona:
Reações adversas por categoria de frequência de Sistema de Classe de Órgãos e CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica e dentro de cada Sistema de Classe de Órgãos e categoria de frequência.

Sistema de Classe de Órgãos	**Muito Comum** ≥ 1/10	**Comum** ≥ 1/100 a <1/10	**Incomum** ≥ 1/1.000 a < 1/100	**Raro** ≥1/10.000 a < 1/1.000	**Muito Raro** < 1/10.000	**Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Neoplasmas benignos, malignos e não específicos (incluindo cistos e pólipos)	--	--	Neoplasma benigno de mama (masculino)	--	--	--
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	--	--	--	--	--	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperpotassemia	--	Distúrbios eletrolíticos	--	--	--
Distúrbios psiquiátricos	--	Estado de confusão mental	--	--	--	Alteração na libido
Distúrbios do sistema nervoso	--	Tontura	--	--	--	--
Distúrbios gastrointestinais	--	Náusea	--	--	--	Distúrbio gastrointestinal
Distúrbios hepatobiliares	--	--	Função hepática anormal	--	--	--
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	--	Prurido, rash	Urticária	--	--	Necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), erupção ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), alopecia, hipertricose
Distúrbios musculoesquelético e tecidos conjuntivos	--	Espasmos musculares	--	--	--	--
Distúrbios renal e urinário	--	Insuficiência renal aguda	--	--	--	--
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário		Ginecomastia, dor nas mamas (masculino)[a]	Distúrbios menstruais, dor nas mamas (feminino)[b]	--	--	--
Distúrbios gerais e condição no local de administração	--	Mal-estar	--	--	--	--

Abreviações: CDS = Core Data Sheet; CIOMS = Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas; F = feminino; LLT = termo do nível mais baixo; M = masculino; TP = termo preferido; WHO-ART = Terminologia de Reações Adversas a Medicamentos da Organização Mundial da Saúde.
[a] O termo dor mamária é mapeado a partir do CDS e a frequência é derivada do termo dor mamária (M) da WHO-ART, no entanto, a dor mamária no homem é o LLT.
[b] A dor mamária é o TP do CDS, e a frequência é derivada do termo dor mamária (F) da WHO-ART.

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

10. SUPERDOSE

Superdose aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa, ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação. Não existe nenhum antídoto específico. O uso de espironolactona deve ser descontinuado e a ingestão de potássio (incluindo fontes alimentares) restringida.

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

hipolabor

Fls 6498
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0155

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 22/10/2021.

Rev.04

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
08/10/2012	0818354/12-6	PETIÇÃO MANUAL - 1418 – GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão.	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos
28/03/2016	1419098/16-2	10459 - GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão.	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos
08/02/2021	0513904/21-0	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão. - Reações adversas.	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos

Fls 6499
Proc. Nº 023/2023

16/02/2022	NA – objeto de pleito desta notificação eletronica	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme texto de Bula Padrão. - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (Características organolépticas)	VPS	50 mg - Cartucho contendo 30 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos 100 mg - Cartucho contendo 16 comprimidos - Caixa contendo 500 comprimidos

Fls 6500
Proc. Nº 023/2023
Ass

achē
mais vida para você

Fls 6501
Proc. Nº 023/2023
Ass

pantoprazol sódico sesqui-hidratado

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos revestidos de liberação retardada
20 mg e 40 mg

achē
mais vida para você

Fls 6502
Proc. Nº 023/2023
Ass

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pantoprazol sódico sesqui-hidratado
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg. Embalagens com 14, 28 e 42 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos de liberação retardada de 40 mg. Embalagens com 14, 28 e 42 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação retardada de 20 mg contém:
pantoprazol sódico sesqui-hidratado.....21,15 mg
(equivalente a 20 mg de pantoprazol)
Excipientes: carbonato de sódio, crospovidona, manitol, povidona, estearato de cálcio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, citrato de trietila, talco e hidróxido de sódio.

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 40 mg contém:
pantoprazol sódico sesqui-hidratado.....42,30 mg
(equivalente a 40 mg de pantoprazol)
Excipientes: carbonato de sódio, crospovidona, manitol, povidona, estearato de cálcio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, citrato de trietila, talco e hidróxido de sódio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O pantoprazol 20 mg é indicado para:
- Tratamento das lesões gastrintestinais leves.
- Alívio dos sintomas gastrintestinais decorrentes da secreção ácida gástrica.
- Gastrites ou gastroduodenites agudas ou crônicas e dispepsias não-ulcerosas.
- Tratamento da doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite, das esofagites leves e de manutenção de pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada para prevenção de recidivas em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos.
- Profilaxia das lesões agudas da mucosa gastroduodenal induzidas por medicamentos como os anti-inflamatórios não-hormonais.

O pantoprazol 40 mg é indicado para:
- Tratamento de úlcera péptica duodenal e úlcera péptica gástrica.
- Tratamento de esofagite de refluxo moderada ou grave em adultos e pacientes pediátricos acima de 5 anos. Para as esofagites leves, recomenda-se pantoprazol 20 mg comprimidos revestidos de liberação retardada.
- Erradicação do *Helicobacter pylori* com a finalidade de evitar a recorrência de úlcera gástrica ou duodenal causada por este microorganismo. Neste caso, deve ser associado a dois antibióticos adequados.
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças que produzem ácido em excesso no estômago.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia do pantoprazol no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico envolvendo os diferentes graus de comprometimento do órgão foi demonstrada em diversos estudos clínicos mediante avaliação endoscópica e evolução dos sintomas durante um mesmo período de tratamento, em geral quatro e oito semanas.
Com pantoprazol 20 mg, as porcentagens de cicatrização e alívio dos sintomas na doença por refluxo gastroesofágico de grau leve e sem erosão variaram entre 80% e 89,7% em tratamento de quatro semanas de duração e entre 90% a 96% em tratamento de 8 semanas. Comparativamente, os resultados com ranitidina 300 mg foram de 55% a 74,4% em tratamento de quatro semanas e de 73% a 88,4% em tratamento de 8 semanas. As diferenças entre a eficácia dos fármacos foram estatisticamente significativas *(van Zyl, 2000; Ramirez-Barba,1998; Dettmer,1998)*. O alívio da pirose em doença por refluxo gastroesofágico sem esofagite, ocorreu em 80% dos pacientes após duas semanas de tratamento com pantoprazol 20mg e em 46% do grupo placebo (p<0,001) *(Moola, 1999)*.
No tratamento da doença por refluxo gastroesofágico moderado a grave, pantoprazol 40 mg proporcionou em quatro semanas de tratamento alívio dos sintomas significativamente mais rápido do que esomeprazol 40 mg (*Scholten, 2003*). Estudos comparativos com bloqueadores H2 demonstraram a superioridade de pantoprazol 40 mg, com taxas de cicatrização que variaram de 69% a 81,9% (pantoprazol) e 43,3% a 57% (bloqueador H2) em quatro semanas de tratamento, e de 82% a 94% (pantoprazol) e 60% a 74% (bloqueador H2) em oito semanas. Em ambos os períodos, as diferenças foram significativas em todos os estudos (*Duvnjak, 2000; Gallo, 1998; Dammann, 1997; Koop,1995*). O alívio da pirose após duas e quatro semanas de tratamento foi de 81% e 91% nos pacientes tratados com pantoprazol *versus* 55% e 58% nos pacientes tratados com ranitidina (ambos p<0,001) em uma população brasileira (*Meneghelli,2000*).
No tratamento de úlceras duodenais, as porcentagens de cicatrização alcançaram índices elevados, que variaram de 61% a 81% (pantoprazol 40 mg) *versus* 35% a 53% (bolqueador H2) no tratamento de duas semanas e de 91% a 97% (pantoprazol) *versus* 81% a 86% (bloqueador H2) no tratamento de quatro semanas (as diferenças foram significativas para ambos períodos em todos os estudos) (*van Rensburg,1994; Judmaier, 1994; Dibildox, 1996; Scheirle, 1997*).
Em úlceras gástricas, a terapia com pantoprazol 40 mg proporcionou taxas de cicatrização significativamente mais elevadas (p<0,05) do que os bloqueadores H2, variando de 82% a 87% (pantoprazol) e de 58% a 70% (bloqueador H2) no tratamento de quatro semanas e de 91% a 97% (pantoprazol) *versus* 80% a 82% (bloqueador H2) no tratamento de oito semanas (*Hotz, 1995; Bosseckert, 1997*). Em relação ao alívio da dor, o pantoprazol foi significativamente superior ao bloqueador H2: 81% *versus* 62% (*Schepp,1995*).

A erradicação da bactéria *H. pylori* com pantoprazol associado a diferentes esquemas de antibióticos mostrou-se altamente eficaz *(Bardhan, 1998; Dajani, 1998; Ellenrieder, 1998; Adamek, 1998; Luna, 1999; Dani, 2000; Castro, 2001, Cheer, 2003)* apresentando índices elevados de erradicação, de até 100% PP e 92,6% ITT *(Adamek, 1995)*.
Na dispepsia funcional, a melhora dos sintomas no grupo tratado com pantoprazol 20 mg durante 28 dias foi de 58%, em comparação com 47% nos tratados com placebo pelo mesmo período (OR 0,646). *(Rensburg, 2002)*.
Para a profilaxia do desenvolvimento de lesões gastrintestinais devidas ao uso contínuo de anti-inflamatórios não hormonais, pantoprazol 20 mg demonstrou ser mais eficaz e bem tolerado que misoprostol 400 µg/dia ($p<0,001$), com taxas de 93% e 89% (pantoprazol) e 79% e 70 % (misoprostol) na análise ITT após três e seis meses de tratamento, respectivamente. A diferença foi significativa aos seis meses. Em relação à melhora dos sintomas, com pantoprazol as taxas aos três e seis meses foram de 92% com misoprostol foram de 92% ($p=0,005$ aos 3 meses e $p=0,002$ aos 6 meses) *(Stupnicki, 2003)*.

Fls. 6503
PROC. Nº 023/2023
Ass.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: o pantoprazol é um inibidor da bomba de prótons, isto é, promove inibição específica e dose-dependente da enzima gástrica $H^+K^+ATPase$, responsável pela secreção de ácido cloridrico pelas células parietais do estômago. Sua substância ativa é um benzimidazol substituído que, após absorção, se acumula no compartimento ácido das células parietais. É então convertido em sua forma ativa, uma sulfonamida cíclica, que se liga à $H^+K^+ATPase$ (bomba protônica), causando uma potente e prolongada supressão da secreção ácida basal e estimulada.
Tal como os outros inibidores da bomba de prótons e inibidores do receptor H2, pantoprazol causa uma redução da acidez no estômago e, consequentemente, um aumento da gastrina proporcional à redução da acidez. O aumento de gastrina é reversível. Pantoprazol não atua nos receptores de histamina, de acetilcolina ou de gastrina, mas na etapa final da secreção ácida, independentemente do seu estímulo. A organoespecificidade e a seletividade de pantoprazol decorrem do fato de somente exercer plenamente sua ação em meio ácido (pH<3), mantendo-se praticamente inativo em valores de pH mais elevados. Consequentemente, seus completos efeitos farmacológicos e terapêuticos somente podem ser alcançados nas células parietais secretoras de ácido (Fitton A., Wiseman L., Drugs 1996). Por meio de um mecanismo de "feedback", esse efeito diminui à medida que a secreção ácida é inibida. O efeito é o mesmo se a substância ativa for administrada por via intravenosa ou por via oral. O início de sua ação se dá logo após a administração da primeira dose e o efeito máximo é cumulativo, ocorrendo dentro de três dias. A produção ácida total é restabelecida três dias após a interrupção da medicação.

Propriedades farmacocinéticas: depois da dissolução do comprimido revestido de liberação retardada no intestino, pantoprazol é absorvido rápida e completamente e a concentração plasmática máxima é alcançada mesmo após uma administração única de 40 mg. A farmacocinética não varia após administração única ou repetida. Na faixa de dosagem de 10 a 80 mg, as cinéticas plasmáticas de pantoprazol são virtualmente lineares após ambas as administrações, oral e intravenosa. A ligação de pantoprazol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. A substância é quase exclusivamente metabolizada no fígado. A excreção renal representa a principal via de eliminação (cerca de 80%) dos metabólitos de pantoprazol; o restante é excretado com as fezes. Nenhum dos metabólitos é considerado biologicamente ativo. O principal metabólito presente tanto na urina quanto no plasma é o desmetilpantoprazol, conjugado com sulfato. A meia-vida do principal metabólito (cerca de 1,5 h) não é muito maior do que a do próprio pantoprazol.

Biodisponibilidade: aproximadamente 2,0 - 2,5 h após a administração são alcançadas concentrações plasmáticas máximas em torno de 2 – 3 µg/ml, sendo que estes valores permanecem constantes após administrações múltiplas. O volume de distribuição situa-se em torno de 0,15 l/kg e a taxa de depuração é de aproximadamente 0,1 l/h.kg. A meia-vida de eliminação é de 1 h. Houve poucos casos de indivíduos com taxa de eliminação diminuída. Em função da ativação específica de pantoprazol nas células parietais, a sua meia-vida de eliminação não está relacionada com ação mais prolongada (inibição da secreção ácida). A biodisponibilidade absoluta é de 77%. A ingestão concomitante de alimentos não teve nenhuma influência sobre a ASC (área sob a curva) do pantoprazol, ou sobre a Cmax (concentração plasmática máxima), e portanto, sobre a biodisponibilidade do pantoprazol. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos (Huber, 1996).

Características em pacientes especiais: quando o pantoprazol é administrado a pacientes com função renal reduzida (por exemplo, pacientes em diálise), não se requer nenhum ajuste de dose. Assim como em indivíduos sadios, a meia-vida do pantoprazol é curta. Somente pequenas quantidades de pantoprazol são dialisáveis. Embora a meia-vida do principal metabólito aumente moderadamente para 2-3 h, a excreção é ainda rápida e, portanto, não ocorre acúmulo. Ainda que em pacientes com cirrose hepática (classes A e B de acordo com a classificação de Child) os valores de meia-vida aumentem para 7 a 9 h e os valores da ASC aumentem por um fator de 5-7, a concentração plasmática máxima aumenta apenas levemente, por um fator de 1,5, comparando-se à de indivíduos sãos. Em voluntários idosos, a ASC e a Cmáx (concentração máxima) aumentam discretamente em comparação com as de indivíduos jovens, porém estes aumentos não são clinicamente significativos.

Dados de segurança não-clínicos
Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade: os dados dos estudos não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.
Nos estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos observaram-se neoplasias neuroendócrinas. Além disso, foram encontrados papilomas de células escamosas no estômago (*forestomach*) do rato. O mecanismo que leva à formação de carcinoides gástricos por benzimidazois substituídos foi cuidadosamente investigado e pode-se concluir que se trata de uma reação secundária aos níveis séricos de gastrina massivamente elevados que ocorrem em ratos durante o tratamento crônico com dose elevada. Nos estudos com roedores, de dois anos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos em ratos e camundongos fêmeas e foi interpretado como sendo devido à alta taxa de metabolização do pantoprazol no fígado.

Toxicologia e/ou farmacologia animal: foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tireoide no grupo de ratos que receberam a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na metabolização da tiroxina no fígado de rato. Como a dose terapêutica para o homem é baixa, não são esperados efeitos adversos para a tireoide.
Em estudos de reprodução em animais, sinais de toxicidade fetal foram observados em doses acima de 3 mg/kg. As investigações não revelaram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou efeitos teratogênicos.
A passagem para a placenta foi investigada em ratos e observou-se que ocorre um aumento dessa com o avanço da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol no feto é aumentada pouco antes do nascimento.

Fls 6504
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, ou a benzimidazóis substituídos.

Em terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, pantoprazol 40 mg não deve ser administrado a pacientes com disfunção hepática moderada a grave ou com disfunção renal, uma vez que não existe experiência clínica sobre a eficácia e a segurança da terapia combinada (por exemplo, amoxicilina, claritromicina) nesses pacientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O pantoprazol 40 mg não é indicado para distúrbios gastrintestinais leves, como por exemplo dispepsia não-ulcerosa. Nestes casos recomenda-se pantoprazol 20 mg.

Quando prescrito como parte de uma terapia combinada, as instruções de uso de cada um dos fármacos devem ser seguidas.

Malignidade gástrica

A resposta sintomática ao pantoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica.

Na presença de qualquer sintoma de alarme (como significativa perda de peso não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematêmese, anemia ou melena) e quando houver suspeita ou presença de úlcera gástrica, deve-se excluir a possibilidade de malignidade, já que o tratamento com pantoprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Caso os sintomas persistam apesar de tratamento adequado, devem-se considerar investigações adicionais.

Insuficiência hepática

Em pacientes com disfunção hepática grave (insuficiência hepática), as enzimas hepáticas devem ser regularmente monitoradas durante o tratamento com pantoprazol, particularmente no uso a longo prazo; se houver aumento nos valores enzimáticos, o tratamento deve ser descontinuado.

Influência na absorção de vitamina B12

O tratamento diário com qualquer medicação ácido-supressora por períodos prolongados (vários anos) pode levar a uma má absorção da cianocobalamina (vitamina B12), causada por hipo ou aloridria. A deficiência de cianocobalamina deve ser considerada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias que requeiram tratamentos de longo prazo, pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (tais como idosos) em terapias de longo prazo ou se outros sintomas clínicos relevantes forem observados.

Reações Cutâneas Graves

Reações cutâneas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatados em associação com o uso de IBPs (veja seção 9. Reações Adversas). Descontinuar pantoprazol aos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar avaliação adicional

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA)

Os inibidores da bomba de prótons estão associados em casos raros com a ocorrência de lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Se ocorrerem lesões, especialmente nas áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhadas de artralgia, o paciente deve procurar ajuda médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o uso do produto.

Clostridium difficile

O tratamento com IBP pode estar associado a um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*.

Como todos os inibidores de bomba de próton, o pantoprazol pode aumentar a contagem de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal superior. O tratamento com pantoprazol pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrintestinais causadas por bactérias como *Salmonella, Campylobacter* e *C. difficile*.

Hipomagnesemia

Hipomagnesemia tem sido raramente relatada em pacientes tratados com IBP por pelo menos três meses (na maioria dos casos, após um ano de terapia). Consequências graves de hipomagnesemia incluem tétano, arritmia e convulsão. A hipomagnesemia pode levar à hipocalcemia e à hipocalemia (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Inibidores da protease do HIV

A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido a uma redução significativa nas suas biodisponibilidades.

Metotrexato

O uso concomitante com alta dose de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e / ou seus metabólitos, levando possivelmente à toxicidade do metotrexato.

Fratura óssea

O tratamento com os inibidores de bomba de próton pode estar associado a um risco aumentado de fraturas relacionadas à osteoporose do quadril, punho ou coluna vertebral. O risco de fratura foi maior nos pacientes que receberam altas doses, definidas como doses múltiplas diárias, e terapia a longo prazo com IBP (um ano ou mais).

Pacientes que não responderem ao tratamento após quatro semanas deverão ser investigados.

Gravidez e lactação: este medicamento não deve ser administrado em gestantes e lactantes, a menos que absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Estudos em animais mostraram a excreção do pantoprazol no leite materno. A excreção de pantoprazol no leite materno tem sido reportada. Portanto, a decisão sobre continuar / descontinuar a

Fls 6505
Proc. Nº 023/2023
Ass

amamentação ou continuar / interromper o tratamento com pantoprazol deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com pantoprazol às mulheres. Este medicamento só deve ser utilizado quando o benefício para a mãe for considerado maior que o risco potencial ao feto ou à criança.

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

Pacientes idosos: não é necessária nenhuma adaptação posológica em indivíduos idosos. O pantoprazol pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia só deve ser ultrapassada nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos: o pantoprazol está indicado para o tratamento de curta duração (até 8 semanas) da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE em pacientes com mais de 5 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser reduzida para 40 mg de pantoprazol em dias alternados. Nestes pacientes, os níveis de enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorados durante a terapia, particularmente no uso a longo prazo; caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal: a dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida.

Dirigir veículos e operar máquinas: não se espera que pantoprazol afete adversamente a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Reações adversas como tontura e distúrbios visuais podem ocorrer. Se afetado, o paciente não deve dirigir veículos nem operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros estudos de interações
Pantoprazol é extensamente metabolizado no fígado via enzimas do citocromo P450. A principal via metabólica é a desmetilação pelo CYP2C19 e outras vias metabólicas incluem a oxidação pelo CYP3A4. Os estudos de interação com fármacos que também são metabolizados com estas vias, como a carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipino, fenitoína e um contraceptivo oral contendo levonorgestrel e etinilestradiol, não se observaram interações clínicas significativas. Uma interação de pantoprazol com outros medicamentos ou compostos, os quais são metabolizados pelo mesmo sistema de enzima, não pode ser excluída. Os resultados de uma série de estudos de interação demonstraram que o pantoprazol não afeta o metabolismo de substâncias ativas metabolizados por CYP1A2 (tais como cafeína, teofilina), CYP2C9 (tais como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (tais como metoprolol), CYP2E1 (como o etanol), e não interfere com a glicoproteína-P relacionada à absorção de digoxina. Não houve interações com administração concomitante de antiácidos. Estudos de interação também foram realizados administrando pantoprazol concomitantemente com os respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina) e nenhuma interação clinicamente relevante foi encontrada.

– **Efeitos de pantoprazol em outros medicamentos**
Medicamentos com farmacocinética de absorção pH-dependente
Pantoprazol pode alterar a absorção de medicamentos cuja biodisponibilidade dependa do pH do suco gástrico, como o cetoconazol. Isto se aplica também a medicamentos ingeridos pouco antes de pantoprazol.

Inibidores da protease do HIV
A coadministração de pantoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção é dependente do pH do ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, devido à redução significativa nas suas biodisponibilidades.

Metotrexato
O uso concomitante com altas doses de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seus metabólitos, causando eventual toxicidade.

Clopidogrel
A administração concomitante do pantoprazol e clopidogrel em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente importante na exposição ao metabólito ativo do clopidogrel ou inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel. Não é necessário qualquer ajuste da dose de clopidogrel quando administrado com uma dose aprovada de pantoprazol.

Anticoagulantes cumarínicos (femprocumona ou varfarina)
A coadministração de pantoprazol com varfarina ou femprocumona não afeta a farmacocinética da varfarina, femprocumona ou o INR (tempo de protrombina do paciente/média normal do tempo de protrombina). Entretanto, foram reportados aumentos de INR e no tempo de protrombina em pacientes recebendo IBPs e varfarina ou femprocumona concomitantemente. Um aumento de INR e no tempo de protrombina pode levar a um sangramento anormal, e até mesmo à morte. Pacientes tratados com pantoprazol e varfarina ou femprocumona podem precisar ser monitorados para aumento do INR e tempo de protrombina.

Ingestão com alimentos: a ingestão concomitante de alimentos não teve influência relevante sobre a ASC e sobre a Cmáx de pantoprazol sódico e, portanto, sobre a biodisponibilidade. Somente a variabilidade do tempo (lag-time) será aumentada pela ingestão concomitante de alimentos. Pantoprazol pode ser administrado com ou sem alimentos.

Interferência em exames de laboratório: em alguns poucos casos isolados detectaram-se alterações no tempo de coagulação durante o uso de pantoprazol. Portanto, recomenda-se em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos a monitoração do tempo de coagulação após o início e o final ou durante o tratamento com pantoprazol.
Níveis aumentados de cromogranina A (CgA) podem interferir com as investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com inibidores das bombas de prótons deve ser interrompido 14 dias antes do doseamento de CgA.

– **Efeito de outros medicamentos em pantoprazol**
Medicamentos que inibem ou induzem a CYP2C19
Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do pantoprazol. Os indutores da CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a pantoprazol.

Fls 6506
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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
Pantoprazol 20 mg: comprimido revestido, oblongo, de cor amarela.
Pantoprazol 40 mg: comprimido revestido, oblongo, de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

- pantoprazol 20 mg
A posologia habitualmente recomendada é de um comprimido de pantoprazol 20 mg uma vez ao dia.
A duração do tratamento fica a critério médico e dependente da indicação. Na maioria dos pacientes, o alívio dos sintomas é rápido. Na esofagite por refluxo leve basta em geral um tratamento de quatro a oito semanas.

- pantoprazol 40 mg
• Tratamento (cicatrização) de úlcera péptica duodenal, úlcera péptica gástrica e esofagites de refluxo moderadas ou graves:
A posologia habitualmente recomendada para adultos é de um comprimido de 40 mg ao dia antes, durante ou após o café da manhã. Úlceras duodenais normalmente cicatrizam completamente em duas semanas. Para úlceras gástricas e esofagite por refluxo, em geral é adequado um período de tratamento de quatro semanas. Em casos individuais pode ser necessário estender o tratamento para quatro semanas (úlcera duodenal) ou para 8 semanas (úlcera gástrica e esofagite por refluxo). Em casos isolados de esofagite por refluxo, úlcera gástrica ou úlcera duodenal, a dose diária pode ser aumentada para 2 comprimidos ao dia, particularmente nos casos de pacientes refratários a outros medicamentos antiulcerosos.

Posologia para crianças maiores de 5 anos:
- ≥ 15 kg a ≤ 40 kg de peso corporal: 20 mg, uma vez ao dia, por até 8 semanas.
- ≥ 40 kg: 40 mg, uma vez ao dia, por até 8 semanas.

• **Para erradicação do *Helicobacter pylori*:** nos casos de úlcera gástrica ou duodenal associadas à infecção por *Helicobacter pylori*, a erradicação da bactéria é obtida por meio da terapia combinada com dois antibióticos, motivo pelo qual se recomenda administrar pantoprazol em jejum nesta condição. Qualquer uma das seguintes combinações de pantoprazol com antibióticos é recomendada, dependendo do padrão de resistência da bactéria:

a) um comprimido de pantoprazol 40 mg duas vezes ao dia
+ 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia
+ 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia

b) um comprimido de pantoprazol 40 mg duas vezes ao dia
+ 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia
+ 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia

c) um comprimido de pantoprazol 40 mg duas vezes ao dia
+ 1.000 mg de amoxicilina duas vezes ao dia
+ 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia

A duração da terapia combinada para erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* é de sete dias, podendo ser prolongada por até no máximo 14 dias. Havendo necessidade de tratamento adicional com pantoprazol após esse período (por exemplo em função da persistência da sintomatologia) para garantir a cicatrização completa da úlcera, manter a posologia recomendada para úlceras gástricas e duodenais.
Em pacientes idosos ou com insuficiência renal, a dose diária de um comprimido de 40 mg não deve ser excedida, a não ser na terapia combinada para erradicação do *Helicobacter pylori*, na qual pacientes idosos também devem receber, durante uma semana, a dose usual de 2 comprimidos ao dia (80 mg de pantoprazol/dia).Em caso de redução intensa da função hepática, a dose deve ser ajustada para um comprimido de 40 mg a cada dois dias ou um comprimido de 20 mg ao dia.

• **Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison e de outras doenças causadoras de produção exagerada de ácido pelo estômago:** os pacientes devem iniciar o tratamento com uma dose diária de 80 mg (2 comprimidos de pantoprazol 40 mg). Em seguida, a dose pode ser alterada para uma dose maior ou menor conforme necessário, adotando-se medições de secreção de ácido gástrico como parâmetro. Doses diárias acima de 80 mg devem ser divididas e administradas duas vezes ao dia (dois comprimidos de pantoprazol 40 mg por dia). Aumentos temporários da dose diária para valores acima de 160 mg de pantoprazol são possíveis, mas não devem ser administrados por períodos que se prolonguem além do necessário para controlar devidamente a secreção ácida. A duração do tratamento da síndrome de Zollinger- Ellison e outras condições patológicas hipersecretórias não é limitada e deve ser adaptada conforme necessidade clínica.

Fls 6507
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido.
O pantoprazol pode ser administrado antes, durante ou após o café da manhã, exceto quando associado a antibióticos (pantoprazol 40 mg) para erradicação do *Helicobacter pylori*, quando se recomenda a administração em jejum.

Pacientes idosos: não é necessária nenhuma adaptação posológica em indivíduos idosos. Pantoprazol pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos, porém a dose de 40 mg ao dia só deve ser ultrapassada nos pacientes com infecção por Helicobacter pylori, durante uma semana de tratamento.

Pacientes pediátricos: este medicamento está indicado para o tratamento de curta duração (até 8 semanas) da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE em pacientes com mais de 5 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose deve ser reduzida para 40 mg de pantoprazol em dias alternados. Nestes pacientes, os níveis de enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorados durante a terapia, particularmente no uso a longo prazo; caso ocorra uma elevação desses níveis, o tratamento com pantoprazol deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência renal: a dose diária de 40 mg de pantoprazol não deve ser excedida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:
Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono, cefaleia, boca seca, diarreia, náusea/vômito, inchaço e distensão abdominal, dor e desconforto abdominal, constipação, aumento nos níveis de enzimas hepáticas, tontura, reações alérgicas como prurido, exantema, *rash* e erupções, astenia, fadiga e mal estar.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): agranulocitose, hipersensibilidade (incluindo reações e choque anafilático), hiperlipidemias, alterações de peso, depressão, distúrbios de paladar, distúrbios visuais (visão turva), aumento nos níveis de bilirrubina, urticária, angioedema, artralgia, mialgia, ginecomastia, elevação da temperatura corporal e edema periférico.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia e desorientação.

Reações de frequência desconhecida: hiponatremia; hipomagnesinemia; alucinação, confusão, dano hepatocelular, icterícia, insuficiência hepática, nefrite tubulointersticial (com possível progressão a falência renal), síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda, fotossensibilidade, fraturas no quadril, punho ou coluna, hipocalcemia*, hipocalemia*.

*Hipocalcemia e/ou hipocalemia podem estar relacionadas à ocorrência de hipomagnesemia (veja a seção 5. Advertências e precauções – Hipomagnesemia).

Pacientes pediátricos: a segurança de pantoprazol no tratamento da esofagite erosiva (EE) associada com DRGE foi avaliada em pacientes com idades entre 5 e 16 anos em três estudos clínicos. Embora a EE seja incomum em pacientes pediátricos, também foram avaliados estudos de segurança envolvendo 249 pacientes pediátricos com DRGE sintomática ou endoscopicamente comprovada. Todas as reações adversas do pantoprazol em pacientes adultos foram consideradas relevantes em pacientes pediátricos. As reações adversas mais comumente relatadas (> 4%) em pacientes com idade entre 1 e 16 anos incluem: infecção respiratória alta, cefaleia, febre, diarreia, vômito, irritação da pele e dor abdominal.

As reações adversas adicionais relatadas em estudos clínicos com o pantoprazol em pacientes pediátricos com frequência ≤ 4%, por sistema orgânico, foram:
Geral: reação alérgica e edema facial
Gastrintestinal: constipação, flatulência e náusea
Metabólico/nutricional: aumento de triglicerídeos, enzimas hepáticas elevadas e creatinoquinase (CK)
Musculoesquelético: artralgia e mialgia
Sistema nervoso: tontura e vertigem
Pele e anexos: urticária

As seguintes reações adversas observadas em estudos clínicos com pacientes adultos não foram relatadas em pacientes pediátricos, mas são consideradas relevantes: reação de fotossensibilidade, boca seca, hepatite, trombocitopenia, edema generalizado, depressão, prurido, leucopenia e visão turva.

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

10. SUPERDOSE

Doses endovenosas de até 240 mg de pantoprazol sódico foram administradas durante 2 minutos e bem toleradas. Como o pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é facilmente dialisável.
No caso de ingestão de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, devem-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.

achē
mais vida para você

Fls 6508
Proc. Nº 023/2023
Ass

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0550
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

achē
mais vida para você

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/11/2013	0960362/13-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico em 19/08/2013.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
13/02/2015	0140822/15-4	10452 -GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico em 19/11/2014. Itens atualizados: **VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
04/12/2015	1057304/15-6	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? **VPS** 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg

Fls 6509
Proc. Nº 023/2023
Ass

achē
mais vida para você

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/12/2016	2565702/16-0	10452 -GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS **VPS** COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
07/05/2018	0362612/18-1	10452-GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
13/09/2018	0894579/18-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** APRESENTAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** APRESENTAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
07/10/2018	1101883/18-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?		Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg

Fls 6510
Proc. Nº 023/2023
ASS

achē
mais vida para você

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2019	0324445/19-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	0959529/18-5	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/12/2018	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
30/03/2020	0951175/20-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2020	0720119/20-2	11016- RDC 73/2006 – GENÉRICO – Inclusão de Local de Embalagem Primária do Medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
							VP COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** COMPOSIÇÃO 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
14/09/2020	3124135/20-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA		VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
13/04/2021	1413960/21-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg

Fls 6511
Proc. Nº 023/2023
Ass

achē
mais vida para você

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2022	4674794/22-6	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** APRESENTAÇÕES 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE SUAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** APRESENTAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 20 mg e 40 mg
12/12/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	04/11/2021	4353820/21-7	1361 - GENERICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	14/07/2022	**VP** FORMA FARMACÊUTICA **VPS** FORMA FARMACÊUTICA	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação retardada 20 mg e 40 mg

Fls 6512
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6513
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

AGULHA HIPODÉRMICA

Indicação de uso

A Agulha Hipodérmica é um dispositivo médico hospitalar para ser acoplado a seringas. São indicadas para administração de fluidos medicinais através da injeção intradérmica, intramuscular e intravenosa; ou para aspiração de fluidos para análises clínicas.

Orientações de Uso

1. Verificar a validade do produto e a integridade da embalagem, só abri-la no local adequado e em condições assépticas de manipulação;
2. Selecionar o modelo e o tamanho apropriado da agulha;3. Cuidadosamente, selecionar e realizar a assepsia do local no paciente a ser introduzido o dispositivo.
4. Coloca-se a agulha na ponta do instrumento e trava-lo;
5. Levar o instrumento até o local a ser realizado o procedimento;
6. Após termino, destrava-lo retirando agulha;
7. Após a realização do procedimento, recolocar a capa da agulha, ainda na seringa e descartar em local apropriado para materiais cortantes potencialmente infectados

Precauções, Restrições, Advertências e Cuidados Especiais

"PRODUTO DE USO ÚNICO"; "DESTRUIR APÓS O USO"; "PROTEJA ESTE PRODUTO DO CALOR, UMIDADE E DA LUZ"; "PROIBIDO REPROCESSAR";
Ler atentamente as Instruções de Uso;
Não proceder da utilização sem antes verificar a inviolabilidade da embalagem;
Descartar e não usar quando as embalagens chegarem previamente abertas ou danificadas.
Manter o produto em local limpo e seco e ao abrigo da ação da luz solar;
Não colocar sob peso ou volumes, pois os mesmos poderão trazer danos as suas características técnicas e comprometer sua integridade.

Armazenamento e Transporte

Conforme determinação da RDC 665/2022 (Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde), as condições de armazenamento e distribuição dos materiais são preestabelecidas pelos fabricantes. Os produtos deverão ser armazenados em condições físicas e ambientais que previnam danos, deterioração ou outros efeitos adversos durante o período de armazenamento e/ou transporte. O ambiente adequado para armazenamento dos produtos precisa ser seco e arejado, sem exposição direta ao sol, a temperatura não deve ser superior a 40ºC e umidade deve estar entre 40% a 70%. O armazenamento deve permitir a livre circulação de pessoas e equipamentos, e deve obedecer ao empilhamento máximo de 10 caixas de transporte. Os mesmos cuidados são válidos para o transporte, onde deve-se evitar a exposição direta dos produtos aos efeitos do calor excessivo e chuva, bem como atentar-se a quantidade máxima de empilhamento. A validade do produto é garantida enquanto as embalagens permanecerem íntegras, dentro do prazo estabelecido na rotulagem do produto.

Normas técnicas

ISO 13485:2016
RDC Nº 185 de 22.10.2001
RDC 40/2015
RDC Nº 665 de 02 de maio de 2022

Importado e distribuído por:

Medix Brasil Produtos Hospitalares e Odontológicos LTDA.
CNPJ: 10.268.780/0001-09 - I.E. 90451144-70
Rua Paraná, 1791 – Centro – 85.812-010 – Cascavel/Paraná – Brasil
Fone: +55 (45) 3039-4242

Fls 6514
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

Responsabilidade Técnica

Eduarda Zampieri Bordini CRF-PR Nº 25368
Louise Marine Wittlich Succo CRF-PR N° 34371

Serviço de Atendimento ao Consumidor

sac@medixbrasil.com.br
0800 006 3036

Revisão 00 de 30/05/2022

Matriz
+55 45 3039 4242
Rua Paraná, 1791 | Centro | Cascavel/PR

Filial
+55 47 3439 2114
BR 280, KM 27 - 5065 | Galpão 18, 19 e 20 | Araquari/SC

medixbrasil.com.br medixbrasil

Fls 6515
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÕES DE USO ESFIGMOMANOMETRO ANERÓIDE PREMIUM MODELO HOSPITALAR MESA/PAREDE E HOSPITALAR RODÍZIOS

ML 176 12/05/09

INDICAÇÃO DE USO

O Esfigmomanômetro Aneróide é indicado para medição da pressão arterial sanguínea.

APRESENTAÇÃO

Esfigmomanômetro aneróide completo e um manual de instruções.

DESCRIÇÃO

A pressão arterial é registrada em duas medidas: a mais alta chama-se sistólica (medida quando o coração está bombeando); a mais baixa chama-se diastólica(medida quando o coração está relaxado). Alguns fatores podem causa uma elevação na pressão arterial, como por exemplo, ansiedade, nervosismo, etc., porém deve-semonitorar constantemente os níveis de pressão arterial, pois, deste modo é possivel diagnosticar o mais cedo uma possível a hipertensão arterial, que poderá ofercer sérios riscos á saúde como derrames e ataques cardíacos prematuros.

MODO DE USAR

1- A medição da pressão arterial deve ser reralizada em um ambiente calmo, o paciente deve estar relaxado e deve ser repetida várias vezes em em dias diferentes sob as mesmas condições e no mesmo horário.
2- Coloque a braçadeira ao redor da parte superior do braço e certifique-se que fique diretamente em contato com a pele e que as roupas não estejam apertando o braço;
3- Feche a Válvula de Deflação girando o parafuso no sentido horário;
4- Através do método palpatório, localize o pulso radial, infle a braçadeira até desaparecer as pulsações, e registre esse valor da pressão;
5- Coloque o estetoscópio (acessório não incluso)sobre a artéria, na parte interna do cotovelo, infle a braçadeira até 20/30 mmHg acima do valor de pressão determinado na etapa anterior;
6- Alivie a pressão, abrindo bem devagar o parafus o da válvula de deflação, acompanhe a pulsação com o estetoscópio;
7- O valor da pressão máxima (sistólica) será por onde se conseguiu identificar os batimentos cardíacos com maior intensidade;
8- Continue desinflando até não ouvir mais a pulsação e esse ponto de pressão irá corresponder a pressão mínima ou diastólica;
9- Continue a aliviar a pressão até desinflar completamente a braçadeira.

NOTA: Para uma ausculta mais sensível, recomenda-se a utilização do estetoscópio Duplo, Duplo Cardiológico ou Rappaport da marca Premium.

Fls 6516
Proc. Nº 023/2023
Ass

CUIDADOS E MANUTENÇÃO

- Evite choques!
- Não infle acima de 300 mmHg!
- Não exponha a braçadeira a radiação solar intensa.
- Não toque a braçadeira ou suas partes com materiais cortantes.
- Não é recomendado a retirada e substituição do manguito pelo usuário.
- Sempre desinfle completamente a braçadeira antes de guardá-la.
- Não desmontar o manômetro! Guarde o instrumento completo na bolsa fornecida.
- Limpe o manômetro, a pêra e a braçadeira com tecido suave levemente umedecido com água.
- Este Esfigmomanômetro não deve ser utilizado em medições invasivas

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

- Temperatura de Armazenamento: recomendada na faixa de - 20 ℃ a 70 °C;
- Umidade Relativa do Ar de Armazenagem: máxima recomendada de 85%;
- Intervalo de Medição: 0 - 300 mmHg; Valor de Divisão de escala: 2 mmHg;
- Graduação Mínima e Máxima: 0 mmHg e 300 mmHg, respectivamente;
- Erro de Medição: +/- 3 mmHg

Tamanho de Braçadeiras: O modelo de braçadeira esta especificado na embalagem do produto

MODELO	TAMANHO BRAÇADEIRA (cm)	TAMANHO MANGUITO (cm)	CIRCUNFERÊNCIA DE BRAÇO (cm)
Neonatal	17,5 x 5,5	4 x 8	7 – 13
Infantil	22,5 x 7,5	6 x 11	10 – 18
Adulto	52 x 14,5	11x21,5	18 – 35
Grande	62 x 17,5	14 x 31	27 x 45
Extra Grande	78 x 21	17,5 x 36	35 - 51

Observação: Braçadeiras aprovadas na Portaria INMETRO/DIMEL nº 177, de 12 de Maio de 2009.

TERMO DE GARANTIA

O Esfigmomanômetro Aneróide Premium tem garantia de um ano a contar da data de entrega efetiva do produto. A garantia somente será válida mediante apresentação da nota fiscal, com data de compra, nome, referência do produto e identificação do revendedor. A garantia de um ano não se aplica as partes sensives de desgaste em uso normal (braçadeira, pêra, válvula de deflação e manguito) que possuem garantia de noventa dias, também contados à partir da data de compra.

A garantia não se aplica aos danos provocados por manuseio inadequado, acidentes, inobservância das instruções de manuseio, conservação e operação descritas no manual, ou a alterações feitas no instrumento por terceiros. Qualquer abertura desautorizada do aparelho invalidará esta garantia, não existindo componentes internos que necessitem ser manuseados pelo usuário. A garantia não cobre despesas de envio e retorno para conserto por atos ou fatos provocados pelo mau funcionamento do aparelho e outras despesas não identificadas. O fabricante se reserva do direito de substituir o produto defeituoso por outro novo, caso julgue necessário, sendo o critério de julgamento exclusivo do fabricante, após análise técnica.

Os reparos efetuados dentro do prazo de garantia não prorrogam o prazo de garantia. Todos os serviços de manutenção oriundos das partes sensíveis ao desgaste de uso normal será cobrado em separado.

De acordo com a Portaria INMETRO nº341/2021 é obrigatória a verificação deste instrumento uma vez por ano por órgão da Rede de Metrologia Legal e Qualidade – INMETRO (RBMLQ-I).

Para saber onde encontrar um posto de assistência técnica autorizado, acesse nosso site: www.accumed.com.br ou entre em contato com nosso SAC: 0800 052 1600

Importador: Accumed Produtos Médico Hospitalares Ltda.
Endereço: Rodovia Washington Luiz, 4370 - Galpões G, H, J, K e L – Duque de Caxias - RJ CEP: 25055-009 / CNPJ: 06.105.362/0001-23 / Insc. Estadual:77.701.290
SAC: Tel.: 0800 052 1600
Site: www.accumed.com.br
Resp. Técnico : Marcos Eduardo da Silva Jordão CRQ3ªReg.:03212320
Reg. Anvisa nº: 80275310022
De acordo com a Portaria INMETRO nº 341 de 09 de agosto de 2021
Fabricante: Wenzhou Kangju Medical Instruments Co., Ltd.
81 Liuzhai Luodong South Street Yongzhong 325000 Wenzhou, Zhejiang, China

ANÁPOLIS
INDÚSTRIA HOSPITALAR

ESPECIFICAÇÃO TÉCNICA

Fls .6517
Proc. Nº 023/2023
Ass

Atadura Crepom Supercotton - Não Estéril.

Registro MS (Ministério da Saúde): 81648610003	Código NCM (Nomenclatura Comum do Mercosul): 63079090

Dados do Fabricante:	Razão Social: Anápolis Indústria e Comércio de Produtos Hospitalares Eireli Nome Fantasia: Anápolis Produtos Hospitalares / CNPJ: 28.415.097/0001-12
Nome do Produto:	Atadura Crepom Supercotton não estéril.
Densidade:	13 fios
Modo de Uso:	Utilize a atadura de largura correta para o ferimento - diferentes partes do corpo precisam de diferentes larguras de ataduras. Evite cobrir os dedos das mãos ou dos pés ao enfaixar, dessa forma você consegue verificar facilmente a circulação. Aplique a bandagem com firmeza, mas cuidado para não apertar demais, prenda a ponta da atadura com uma fita micro porosa ou esparadrapo. Após a finalização do curativo pergunte ao paciente se está muito apertado e verifique como está a circulação do sangue no local, você pode pressionar uma unha ou um pedaço de pele até que fique pálido, se a cor da pele não retornar imediatamente, o curativo pode estar muito apertado, se esse for o caso você deve refazer o procedimento de forma que não fique apertado demais.

O conteúdo deste documento é propriedade exclusiva da Anápolis Indústria – CNPJ: 28.415.097/0001-12, cujo uso é restrito aos destinatários autorizados, sendo proibida sua reprodução total ou parcial.

6518
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

MEDIX BRASIL CATETER IV PERIFÉRICO

Indicação de uso

É um dispositivo médico estéril não tóxico e não pirogênico usado para administrar fluidos, soro fisiológico e medicação intravenosa aos pacientes. Destina-se ao uso único. O dispositivo destina-se a ser utilizado em todos os pacientes para: Infusão de fluidos IV; Administração intermitente de medicamentos IV; Manter os fluidos nos pacientes que não podem tomar por via oral.

Orientações de Uso

1. Prepare o local cuidadosamente antes da punção venosa.
2.Selecionar o tipo e o tamanho apropriado do cateter. Sempre usar o cateter com a cânula de menor tamanho possível para entregar adequadamente o fluido intravenoso desejado;
3.Verificar a integridade da embalagem primária do produto e prazo de validade;
4. Cuidadosamente, selecionar e limpar o local da venimpuctura;
5. Remover o produto da embalagem e inspecionar a integridade do produto;
6. Puncione a veia com o bisel de agulha voltado para cima com um baixo ângulo (preferencialmente entre 15° e 30°)
7. Não re-introduza a agulha no cateter se a punção não for bem sucedida;
8. Verificar o retorno do sangue na câmara flash-back. Para avançar o cateter na veia, retire um pouco a agulha e introduza o cateter no interior da veia até a profundidade desejada.
9. Retire então completamente a agulha de maneira suave;
10. Evitar o derramamento de sangue pressionando suavemente com dedo indicador a junção cateter/canhão;
11. Substituir o conjunto retirado (agulha, base) por equipo, torneira, conector multivias, etc com plugue (clamp) de fechamento ajustado na linha de infusão intra-venosa.
12. Desprezar a agulha em um recipiente adequado.
13. Fixar o dispositivo na pele do paciente e cobrir a área da punctura com um curativo.
14. Inspecionar regularmente a área de venimpuctura para qualquer tipo de reação e checar todas as conexões.
15. Obedecer ao tempo de substituição do dispositivo;
16. Descartar o produto após utilização única no lixo hospitalar conforme as normas de biossegurança recomendadas.
17. Realize a monitorização de rotina e a manutenção do local de punção venosa de acordo com as normas médicas.
18. O produto deve ser usado apenas por profissional médico qualificado

Precauções, Restrições, Advertências e Cuidados Especiais

"PRODUTO DE USO ÚNICO"; "DESTRUIR APÓS O USO"; "PROTEJA ESTE PRODUTO DO CALOR, UMIDADE E DA LUZ"; "PROIBIDO REPROCESSAR"; "ESTÉRIL"
Ler atentamente as Instruções de Uso;
Não proceder da utilização sem antes verificar a inviolabilidade da embalagem;
Descartar e não usar quando as embalagens chegarem previamente abertas ou danificadas.
Manter o produto em local limpo e seco e ao abrigo da ação da luz solar;
Não colocar sob peso ou volumes, pois os mesmos poderão trazer danos as suas características técnicas e comprometer sua integridade.
Não tente reinserir uma cânula de agulha/IV retirada, parcialmente ou completamente.
Tome muito cuidado para não cortar o cateter. Não use tesouras.
A reutilização pode levar a infecção ou outra doença/lesão.

Matriz
+55 45 3039 4242
Rua Paraná, 1791 | Centro | Cascavel/PR

Filial
+55 47 3439 2114
BR 280, KM 27 - 5065 | Galpão 18, 19 e 20 | Araquari/SC

medixbrasil.com.br medixbrasil

6519
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

Armazenamento e Transporte

Conforme determinação da RDC 665/2022 (Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde), as condições de armazenamento e distribuição dos materiais são preestabelecidas pelos fabricantes. Os produtos deverão ser armazenados em condições físicas e ambientais que previnam danos, deterioração ou outros efeitos adversos durante o período de armazenamento e/ou transporte. O ambiente adequado para armazenamento dos produtos precisa ser seco e arejado, sem exposição direta ao sol, a temperatura não deve ser superior a 40ºC e umidade deve estar entre 40% a 70%. O armazenamento deve permitir a livre circulação de pessoas e equipamentos, e deve obedecer ao empilhamento máximo de 10 caixas de transporte. Os mesmos cuidados são válidos para o transporte, onde deve-se evitar a exposição direta dos produtos aos efeitos do calor excessivo e chuva, bem como atentar-se a quantidade máxima de empilhamento. A validade do produto é garantida enquanto as embalagens permanecerem íntegras, dentro do prazo estabelecido na rotulagem do produto.

Normas técnicas

ISO 13485:2016
RDC Nº 185 de 22.10.2001
RDC 40/2015
RDC Nº 665 de 02 de maio de 2022

Importado e distribuído por:

Medix Brasil Produtos Hospitalares e Odontológicos LTDA.
CNPJ: 10.268.780/0001-09 - I.E. 90451144-70
Rua Paraná, 1791 – Centro – 85.812-010 – Cascavel/Paraná – Brasil
Fone: +55 (45) 3039-4242

Responsabilidade Técnica

Eduarda Zampieri Bordini CRF-PR Nº 25368
Louise Marine Wittlich Succo CRF-PR N° 34371

Serviço de Atendimento ao Consumidor

sac@medixbrasil.com.br
0800 006 3036

Revisão 00 de 08/03/2022

Bioline
Fios Cirúrgicos

Fls 6520
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÕES DE USO

Produto:
Fio de Catgut Cromado Agulhado

Versão:
002

Fabricante:
Bioline Fios Cirúrgicos Ltda.

Distribuidor Nacional:
Bioline Fios Cirúrgicos Ltda.

Fls 6521
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fio de Catgut Cromado Agulhado

R.M.S.: 10426020007

DESCRIÇÃO

Os fios de Catgut Cromado são classificados como absorvíveis naturais e são compostos por colágeno obtido a partir serosa do intestino de animais herbívoros sadios, que são selecionados, secos, polidos, tratados com sais de cromo para retardar a absorção e esterilizados.
Os produtos são mantidos submersos em solução conservante à base de álcool, cuja única finalidade é deixa o fio flexível e hidratado; portanto, não tem relação com a preservação da esterilidade do produto.

INDICAÇÕES

O produto é utilizado para efetuar o fechamento de incisões cirúrgicas contribuindo com o processo de cicatrização dos tecidos. Indicado para suturas internas, cirurgias gastrointestinais, urológicas, amidalectomia circunscrição e fechamento geral.

CONTRAINDICAÇÕES

Não é indicado em procedimentos que exijam mínima reação tecidual, onde o tempo de cicatrização do tecido é maior do que a resistência à tração da sutura. Não é recomendado para procedimentos cardiovascular e neurológico.

PRECAUÇÕES E ORIENTAÇÕES ADEQUADAS PARA USO CORRETO E SEGURO DO PRODUTO

É recomendado que ao manusear este ou qualquer outro material de sutura, tome-se o cuidado para evitar danos de manuseio.
Evitar amassar ou enrugar o produto ao utilizá-lo junto com instrumentos cirúrgicos, tais como pinça ou porta-agulha.
Recomenda-se que medidas cautelares sejam tomadas e que a embalagem seja aberta de modo asséptico imediatamente antes do uso, minimizando a possibilidade de contaminação.
Não utilizar o produto se a data de validade estiver vencida.
A embalagem garante a esterilidade do produto, desde que não aberta ou danificada.
As embalagens não devem ser autoclavadas.
Não utilizar se a embalagem estiver molhada, violada ou danificada;

Fls 6522
Proc. Nº 023/2023
Ass

O produto não deve ser reesterilizado por se tratar de um dispositivo médico de uso único.
Descarte corretamente os materiais não usados e as embalagens abertas.
O restante do produto não utilizado ou contaminado deve ser descartado em recipiente adequado.
Adotar os procedimentos internos de descarte, bem como a legislação específica para descarte do restante do produto não utilizado e/ou contaminado.
O descarte de dispositivos não usados (embalagem: papel/plástico) podem ser destinados à reciclagem ou lixo comum.
Uso exclusivo de profissionais de saúde;
Produto não fervível;
Não reutilizar.
Não reesterilizar.
"Dispositivo médico de uso único."
"Proibido reprocessar."
"Produto estéril."

INSTRUÇÕES DE USO

Utilizar os fios de sutura de Catgut Cromado de tamanhos e diâmetros adequados e de acordo com o procedimento cirúrgico pretendido.
O profissional da saúde que irá realizar o procedimento deve decidir, com base em sua experiência e conhecimento, o modelo de sutura apropriado a ser utilizado após avaliar as condições do paciente e técnica cirúrgica a ser aplicada.
O uso deste produto deve estar de acordo com os procedimentos cirúrgicos aplicáveis e indicados para suturas absorvíveis, considerando a área de aplicação.
Escolha um porta-agulhas correto para utilização na agulha, um produto de qualidade e com um design adequado.
Não esmague ou deforme o fio de sutura usando o porta-agulha.
Durante o manuseio, para evitar danos à ponta da agulha e ao encastoamento, deve-se prender a agulha com ajuda de instrumental apropriado, mantendo aproximadamente 1/3 a 1/2 de distância entre a ponta afiada e a extremidade encastoada.
Não segure a agulha com muita pressão, com pinças afiadas ou defeituosas, pois podem danificar a agulha com maior propensão a quebrar ou dobra.
Ao puxar a agulha após a passagem pelo tecido, tome cuidado para não danificar sua ponta, mantenha-a o mais próximo possível da posição inicial.
Deve-se ter cuidado ao manusear a agulha do produto para evitar perfurações indesejadas.

Fls 6523
Proc. Nº 023/2023
Ass

A espessura do tecido a ser suturado deve ser proporcional ao tamanho da agulha.
Não torça ou use força excessiva ao perfurar o tecido com a agulha.
Agulhas com pontas desgastadas ou danificadas devem ser substituídas.
Use a agulha correta para cada tipo de tecido e ao suturar tecidos em áreas confinadas ou mais profundas, proceda com cautela.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO

Cartuchos contendo 24 unidades.

ARMAZENAGEM E TRANSPORTE

Armazenar o produto a uma temperatura em torno de 30°C variação de mais ou menos 2°C, com umidade em torno de 65% e ao abrigo da luz direta.

VALIDADE

Validade de 5 anos a partir da data de fabricação, desde que mantida a integridade da embalagem.

ESTERILIZAÇÃO

Produto estéril.
Esterilizado por Radiação Gama (Cobalto 60).

FABRICADO E DISTRIBUÍDO POR:

BIOLINE FIOS CIRÚRGICOS LTDA
CNPJ: 37.844.479/0001-52
Avenida Maranhão, nº 500, Bairro Jundiaí, CEP: 75.110-470
Anápolis - Goiás - Brasil
Tel.: 55 (62) 3324-2120, 3703-2200
Fax: 55 (62) 3324-3072, 3703-2224/2225
Site: www.biolinefios.com.br
E-mail: sac@biolinefios.com.br
Indústria Brasileira
R.T / T.R: Alexandre Faria Vasconcelos - CRQ XII - 12200147

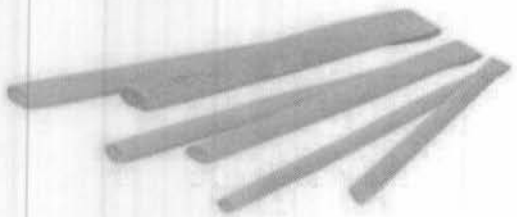
Fls 6524
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÃO DE USO

DRENO DE PENROSE WALTEX®

– Dreno –

INDICAÇÃO: O Dreno de Penrose é indicado para drenagem de ferimentos e pós-operatórios.



COMPOSIÇÃO: Látex.

ADVERTÊNCIAS:

- Produto é fornecido Não Estéril;
- É de uso único, não deve ser reutilizado;
- Verifique as condições do produto antes de utilizá-lo;
- Em caso de dúvidas quanto à integridade da embalagem externa, não utilizar o produto.

PRECAUÇÕES:

- Antes de utilizar, verifique o estado da embalagem e do produto;
- Condição de Esterilidade: Em caso de cirurgias e/ou procedimentos nos quais é necessária utilização do dreno asséptico (estéril), recomenda-se a sua prévia esterilização e aplicação sob orientação de médicos e/ou profissionais capacitados para tal situação;
- Não utilizar o dispositivo, cuja embalagem foi aberta, molhada ou danificada, ou cujo prazo de validade esteja vencido;
- O produto deverá ser armazenado e transportado e lugar seco arejado e a temperatura ambiente;
- Proteger da exposição da luz (natural e artificial), pois o produto poderá sofrer oxidação, ficando impróprio para o uso;
- A largura e o comprimento do dreno devem ser proporcionais à loja a ser drenada;
- Deve ser escolhido um ponto de declive e, de preferência, usar dois ou três drenos justapostos para uma drenagem mais eficaz;
- Observar e mobilizar o dreno com intervalos de 12 horas para evitar depósitos de fibrina que possam ocluir seu lume;
- O orifício de passagem do dreno deve ser amplo, e o dreno deve ser posicionado à menor distância da loja a ser drenada;
- Ao longo do seu trajeto, deve-se evitar que o dreno esteja em contato

Fls 6525
Proc. Nº 023/2023
Ass

com alças intestinais e vasos sangüíneos;

- A extremidade distal do dreno deve ser fixada á borda inferior do orifício cutâneo com fio inabsorvível, para impedir seu escape para dentro ou para fora do organismo. Nunca utilizar alfinete nesse tipo de fixação, pois o mesmo pode oxidar e contaminar o paciente;
- Não utilizar o dreno através da incisão cirúrgica e, sim, através de uma contra-incisão;
- O orifício de saída do dreno deve ser ocluído com gaze estéril, e, nos casos de drenagem de grande quantidade de líquidos, deve-se utilizar também uma bolsa (saco plástico coletor - estéril).
- Em caso de sensibilidade ao uso de látex, suspenda imediatamente o uso e procure um médico especialista.

CONDIÇÕES DE MANIPULAÇÃO: Proteger da exposição da luz (natural e artificial), pois o produto poderá sofrer oxidação, ficando impróprio para o uso.

CONTRA INDICAÇÃO E EFEITOS ADVERSOS: Contra indicado em casos de hipersensibilidade a produtos em látex. Utilizar de acordo com as instruções de uso e apenas para a finalidade proposta.

INSTRUÇÃO DE USO:

1. Segure as duas pontas na extremidade superior da embalagem, puxe ao mesmo tempo até expor o dreno;
2. Utilize a compressa conforme a indicação;
3. O dreno de penrose deve ser colocado próximo a incisão cirúrgica, através de uma contra-incisão;
4. Fixar a extremidade distal do dreno ao orifício cutâneo com fio não absorvível;
5. Monitorar o dreno durante o tempo de permanência. O responsável pelo procedimento é quem irá determinar o período de permanência do dreno.

ARMAZENAGEM E CONSERVAÇÃO:

- Armazenar na embalagem original em local seco, protegido da ação direta da luz e do calor;

TRANSPORTE: Transportar em sua embalagem original, ao abrigo de poeiras e calor excessivo.

OBS: A apresentação do produto pode ou não incluir as instruções de uso.

Fls 6526
Proc. Nº 023/2023
Ass

Data de Fabricação/ Validade/ Lote nº.: Vide rótulo.
Reg. na ANVISA nº.: 10229650042.

CIRÚRGICA BRASIL COMERCIAL E IMPORTADORA LTDA.
Rua Joaquim Piza, 130/132 – Cambuci – CEP: 01528-010 – São Paulo – SP
Tel: (XX11) 3207-1522/ (XX11) 3207-8543
e-mail: cirurgicabrasil@cirurgicabrasil.com.br
CNPJ 47.193.115/0001-03 – *INDÚSTRIA BRASILEIRA*
Farmacêutica Responsável: Raquel Pinto de Toledo CRF-SP nº: 37.087

OLIMED	Ficha Técnica Infusor multivias GLOMED	REG. Nº.:239 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

NOME TÉCNICO: INFUSOR MULTIVIAS - GLOMED

NOME COMERCIAL: INFUSOR MULTIVIAS COM CLAMP - GLOMED

REGISTRO ANVISA: 80273459003

IMPORTADOR E DISTRIBUIDOR:
OLIMED MATERIAL HOSPITALAR S.A.
CNPJ: 03.033.589/0001-12
Rua Ricardo Georg, 1115 – Itoupava Central
Blumenau – SC – Brasil
CEP 89069-101
SAC 0800-645-2480

RESPONSÁVEL TÉCNICA:
SIMARA COLOMBI BUSCH - COREN/SC 273.138

FABRICANTE:
SHANGHAI HEALTH MEDICAL CO LIMITED
No.143, North Qingyang Road Tianning District Changzhou City 213017, Jiangsu China.

DESCRIÇÃO TÉCNICA:

O INFUSOR MULTIVIAS – GLOMED é um dispositivo estéril confeccionado em Policloreto de Vinila - PVC Atóxico; Tubo flexível transparente de 10 a 25 cm com derivação em Y. Possui tampa luer lock em seu ramo proximal e em seus ramos distais conexão para luer lock e luer slip com protetor, suas pontas apresentam clamp corta fluxo com cores diferenciadas para auxiliar na identificação da via.
Livre de látex.

MODELOS DISPONÍVEIS:

PODUTO	PESO	LARG	ALT	COMP	PCT	CAIXA TRANSP
INFUSOR MULTIVIAS	5,0	0,40	0,34	0,40	50	500

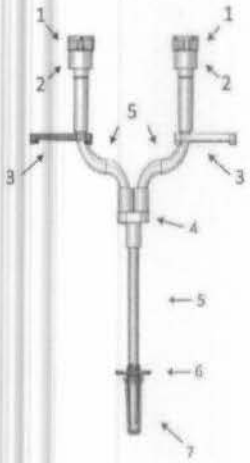
MODELO	INFUSOR	UNITARIO COD.BARRAS	CX.EMBARQUE 500 COD.BARRAS
GL-IN2V	2VIAS – ADULTO/INFANTIL	0602883920415	0602883920422
GL-IN4V	4VIAS – ADULTO/INFANTIL	XXXX	XXXX
GL-IN.NEO2V	2VIAS - NEONATAL	XXXX	XXXX
GL-IN.NE04V	4VIAS - NEONATAL	XXXX	XXXX

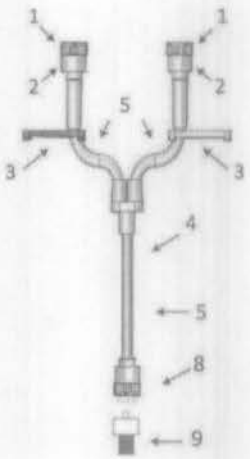
OLIMED	Ficha Técnica Infusor multivias GLOMED	REG. Nº.:239 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

Fls 6528
Proc. Nº 023/2023
Ass

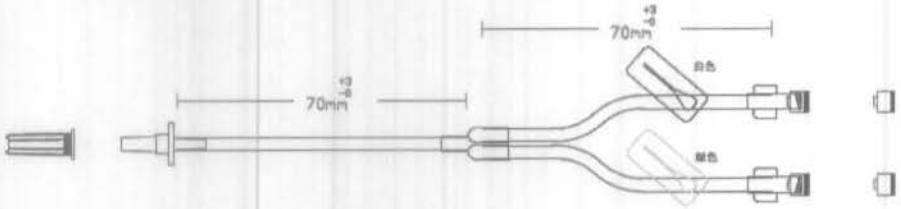
IMAGEM GRÁFICA:

INFUSOR 2 VIAS

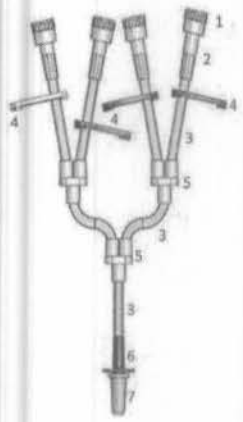


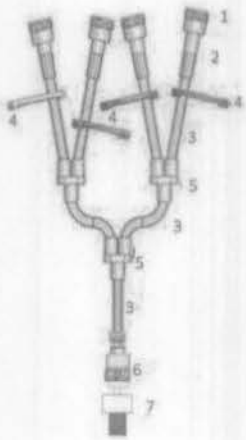


01.Protetor Luer Lock (Tampa) – Polietileno de Alta Densidade (PEAD)
02.Conector Luer Lock – Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS)
03.Clamp /Corta Fluxo – Polietileno
04.Derivação em Y – Polietileno
05.Tubo Flexível – PVC
06.Conector Luer Slip – Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS)
07.Protetor do Conector Luer Slip (Tampa) - Polietileno de Baixa Densidade (LDPE)
08.Conector Luer Lock - Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS)
09.Protetor do Conector Luer Lock (Tampa) - Polietileno de Alta Densidade (PEAD)

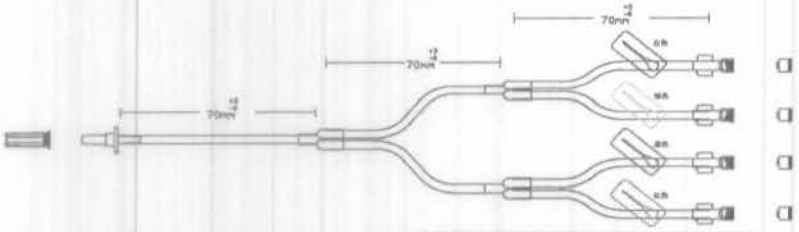


INFUSOR 4 VIAS





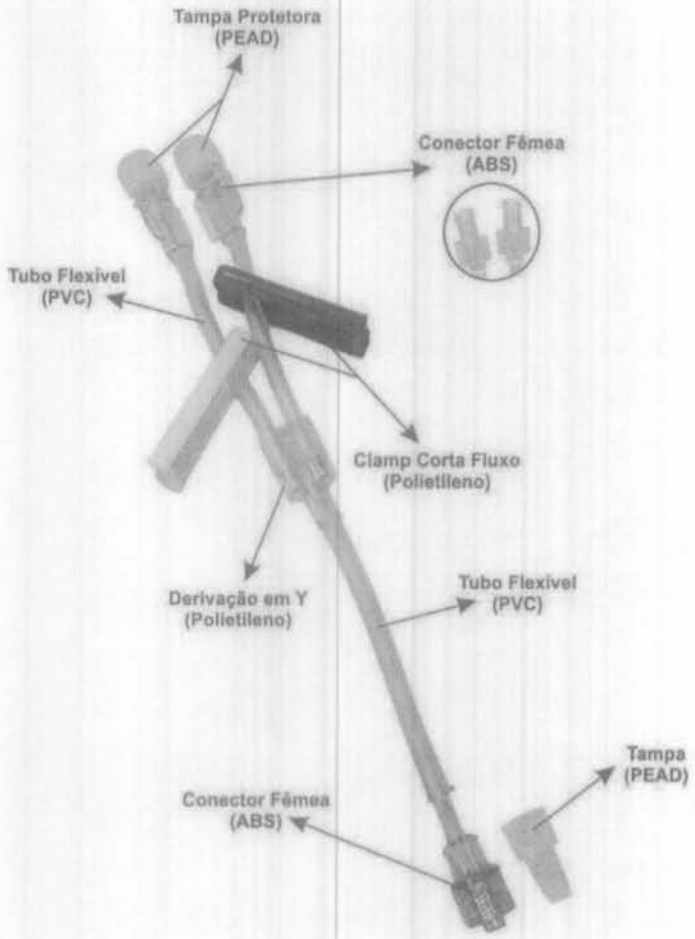
01.Protetor Luer Lock (Tampa) – Polietileno de Alta Densidade (PEAD)
02.Conector Luer Lock – Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS)
03.Tubo Flexível – PVC
04.Clamp /Corta Fluxo – Polietileno
05.Derivação em Y – Polietileno
06.Conector Luer Slip – Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS)
06.Conector Luer Lock - Acrilonitrila Butadieno Estireno (ABS)
07.Protetor do Conector Luer Slip (Tampa) - Polietileno de Baixa Densidade (LDPE)
07.Protetor do Conector Luer Lock (Tampa) - Polietileno de Alta Densidade (PEAD)



Rua Ricardo Georg nº 1.115 - Itoupava Central - 89.069-101 - Blumenau - SC
Fone/Fax: (47) 3144-9700 - Celular: (47) 99967-2318 - olimed@olimed.com.br - www.olimed.com.br
CNPJ: 03.033.589/0001-12 I.E: 253.869.366

OLIMED QUALIDADE EM SAÚDE	Ficha Técnica Infusor multivias GLOMED	REG. Nº.:239 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

Fls 6529
Proc. Nº 023/2023
Ass



INDICAÇÃO, FINALIDADE, USO E APLICAÇÃO A QUE SE DESTINA O PRODUTO:

O INFUSOR MULTIVIAS – GLOMED é indicado para multiplicar o acesso venoso, conectando duas vias de infusão (equipos, extensores) ao acesso venoso (scalp, cateter, agulha).

EMBALAGEM/ESTERELIZAÇÃO:

Embalado individualmente em envelope de polietileno/Poliamida (PE/PA) e papel grau cirúrgico, abertura asséptica, rotulagem conforme RDC 751/2022; Caixa de transporte 500 unidades.

ESTERILIZADO POR ÓXIDO DE ETILENO, COM VALIDADE DE 5 ANOS A PARTIR DA DATA DE FABRICAÇÃO.

Rua Ricardo Georg nº 1.115 - Itoupava Central - 89.069-101 - Blumenau - SC
Fone/Fax: (47) 3144-9700 - Celular: (47) 99967-2318 - olimed@olimed.com.br - www.olimed.com.br
CNPJ: 03.033.589/0001-12 I.E: 253.869.366

OLIMED	Ficha Técnica Infusor multivias GLOMED	REG. Nº.:239 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

ORIENTAÇÕES PARA O USO E APLICAÇÃO CORRETA DO PRODUTO:

- Abrir a embalagem utilizando técnica asséptica;
- Verificar se as tampas protetoras estão perfeitamente encaixadas, garantindo assim a integridade da esterilização após aberto a embalagem;
- Remover a tampa de proteção do conector;
- Conectar o Infusor multivias a solução a ser infundida;
- Retirar o ar do sistema utilizando a solução, em seguida feche os clamps das vias;
- Proceder com punção venenosa conforme técnica (scalp ou cateter);
- Retirar a tampa do conector e encaixar no dispositivo intravenoso;
- Abrir os clamps conforme necessário;
- Após o uso descartar em local apropriado.

6530
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass _____

PRECAUÇÕES, RESTRIÇÕES, ADVERTÊNCIAS E CUIDADOS ESPECIAIS:

- Produto destinado a uso médico hospitalar;
- Verifique a integridade da embalagem antes da sua utilização, não utilize se a mesma estiver violada, danificada ou molhada;
- Somente utilizar o produto se o mesmo estiver dentro do prazo de validade, desprezar o produto sempre que houver dúvida quanto à contaminação;
- Usar o produto imediatamente após a abertura da embalagem;
- Manipular com os cuidados necessários para evitar contaminação;
- Produto de uso único, não reesterilizar nem reutilizar, destrua após o uso;
- Armazenar em local seco, limpo e em temperatura ambiente;
- Atóxico, Livre de Látex.

CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE:

Armazenar em local fresco, seco e à temperatura ambiente para preservar a qualidade e integridade do produto antes do uso, evite calor e proteja o produto da luz do sol.
O produto deve ser transportado em sua embalagem original.

SIMARA COLOMBI BUSCH
RESPONSÁVEL TÉCNICA - COREN/SC 273.138

Rua Ricardo Georg nº1.115 - Itoupava Central - 89.069-101 - Blumenau - SC
Fone/Fax: (47) 3144-9700 - Celular: (47) 99967-2318 - olimed@olimed.com.br - www.olimed.com.br
CNPJ: 03.033.589/0001-12 I.E: 253.869.366

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 6531
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME DO PRODUTO: FITA MICROPOROSA - WILTEX

Registro MS: 10150470343

DADOS PRODUTO REGISTRO ANVISA

Nome técnico: Esparadrapos e Fitas Adesivas

Matéria Prima: Uma fita auto-aderente que tem como suporte papel hipoalergênico permeável ao ar e vapor. É recoberto de massa adesiva acrílica de alta tolerância cutânea.

Método de Esterilização: **N/A**

Produto Estéril: ( )Sim (X) Não

Validade: 5 anos

FABRICANTE RECOMENDA O USO ÚNICO

DESCRIÇÃO DO PRODUTO

A Fita Adesiva Cirúrgica Microporosa Wiltex é uma fita auto-aderente que tem como suporte papel hipoalergênico permeável ao ar e vapor. É recoberto de massa adesiva acrílica de alta tolerância cutânea, e que não deixa resíduos. Devido à sua maleabilidade, adapta-se bem às áreas de contorno do corpo, tais como proeminências ósseas. Sua flexibilidade permite liberdade de movimentos.

INDICAÇÃO DE USO

As Fitas Adesivas Médicas Wiltex são indicada para ferimentos superficiais e para a fixação de curativos em pacientes.

Fls 6532
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÃO DE USO

A- Aplicação da Fita

1. Selecione o tipo e tamanho de fita correta para a aplicação.
2. Corte o pelo, se necessário.
3. Aplicar a fita com a pele completamente seca.
4. Minimize o toque do adesivo.
5. Aplique a fita sem tensão à pele limpa e seca.
6. Alise a fita adesiva no lugar com pressão suave, delicada. Evite aberturas e enrugamentos.

Em geral não circule completamente um membro com a fita.

7. Esfregue o local para conseguir boa adesão.

Colocação geral da fita

Aplique a fita sem tensão, gentilmente mas firmemente alisando a superfície para maximizar a adesão. A fita deve se estender pelo menos 1.25 cm além do curativo. A fita adesiva não deve ser puxada ou esticada quando aplicada. Se o inchaço ocorrer, afrouxar e re-fixar ou substituir a fita adesiva para aliviar a tensão.

B - Remoção da Fita

1.Soltar a borda da fita.

2. Estabilize a pele com um dedo. Remova a fita lentamente na direção do crescimento do pelo, mantendo perto da superfície da pele e puxando para trás sobre ela mesma.

3. Para fita que está fortemente aderida à pele ou cabelo, você pode considerar o uso de um removedor de adesivo médico ou umedecer para amolecer o adesivo ao longo da borda.

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

6533
Fls _____
Proc. Nº 023/2023
Ass _____

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

Largura (mm)	Comprimento (m)	Comprimento (m)	Comprimento (m)
12	4,5	9	10
12,5	4,5	9	10
24	4,5	9	10
25	4,5	9	10
48	4,5	9	10
50	4,5	9	10
75	4,5	9	10
100	4,5	9	10

FOTO

APRESENTAÇÃO COMERCIAL

CÓDIGO	DESCRIÇÃO
25101W	FITA MICROP.12,5X10 C/CARR.WILTEX
25111W	FITA MICROP. 25X10 C/CARR.WILTEX
25121W	FITA MICROP. 50X10 C/CARR.WILTEX
25141W	FITA MICROP.100X10 C/CARR.WILTEX
25221W	FITA MICROP.50X4,5 C/CARR.WILTEX

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 6534
Proc. Nº 023/2023
Ass.

25241W	FITA MICROP.100X4,5 C/CARR.WILTEX

FORMA DE APRESENTAÇÃO EMBALAGEM

A Fita Adesiva Médica Wiltex é fornecida em carretel não estéril.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Armazenar em local seco e fresco.

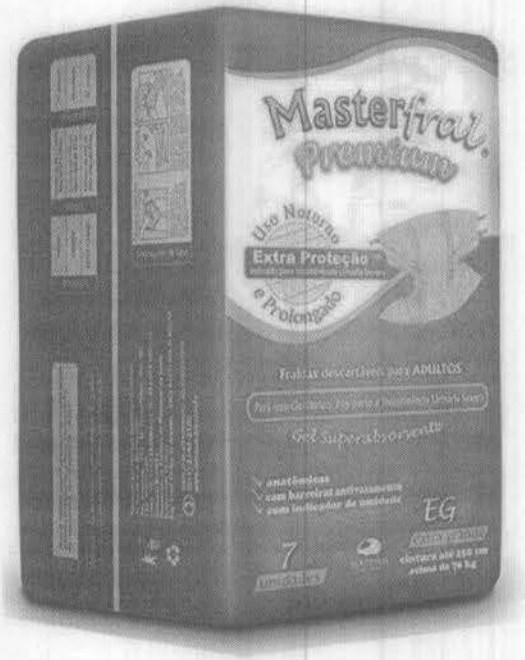
PRECAUÇÕES/ CONTRAINDICAÇÕES

Remova cuidadosamente fita, elevando uma das pontas e retirando sem puxá-la para cima. Se houver pêlos no local de aplicação, a fita deve ser removida na direção de crescimento dos mesmos.
Produto de uso único.

Importado e Distribuído por:

Cirúrgica Fernandes Ltda
Al. África, 570, Santana de Parnaíba – SP
CNPJ: 61.418.042.0001/31 SAC 0800-771647
Site: www.cfernandes.com.br
Resp. Téc. Enfa. Lucia A. Higa – Coren SP 069259

Fls 535
Proc. Nº 023/2023
Ass



Fralda geriátrica masterfral tamanho extra grande - MARDAM

A fralda Natural Master é recomendada para uso adulto, geriátrico, pós-operatório e incontinência urinária, pois foi desenvolvida com formato anatômico, barreiras antivazamento e material ultra-absorvente: Transfer-Layer, maior rapidez na absorção e melhor distribuição do líquido e Gel Protector, que absorve o líquido transformando-o em cristais de gel.Para uso Geriátrico, Pós-Parto e Inconsistência Urinária.Gel Super Absorvente.Tamanho: EG extra grande.

Bioline
Fios Cirúrgicos

Fls 6536
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÕES DE USO

Produto:
Fio de Catgut Cromado Agulhado

Versão:
002

Fabricante:
Bioline Fios Cirúrgicos Ltda.

Distribuidor Nacional:
Bioline Fios Cirúrgicos Ltda.

Bioline
Fios Cirúrgicos

Fls 6537
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fio de Catgut Cromado Agulhado

R.M.S.: 10426020007

DESCRIÇÃO

Os fios de Catgut Cromado são classificados como absorvíveis naturais e são compostos por colágeno obtido a partir serosa do intestino de animais herbívoros sadios, que são selecionados, secos, polidos, tratados com sais de cromo para retardar a absorção e esterilizados.
Os produtos são mantidos submersos em solução conservante à base de álcool, cuja única finalidade é deixa o fio flexível e hidratado; portanto, não tem relação com a preservação da esterilidade do produto.

INDICAÇÕES

O produto é utilizado para efetuar o fechamento de incisões cirúrgicas contribuindo com o processo de cicatrização dos tecidos. Indicado para suturas internas, cirurgias gastrointestinais, urológicas, amidalectomia circunscrição e fechamento geral.

CONTRAINDICAÇÕES

Não é indicado em procedimentos que exijam mínima reação tecidual, onde o tempo de cicatrização do tecido é maior do que a resistência à tração da sutura. Não é recomendado para procedimentos cardiovascular e neurológico.

PRECAUÇÕES E ORIENTAÇÕES ADEQUADAS PARA USO CORRETO E SEGURO DO PRODUTO

É recomendado que ao manusear este ou qualquer outro material de sutura, tome-se o cuidado para evitar danos de manuseio.
Evitar amassar ou enrugar o produto ao utilizá-lo junto com instrumentos cirúrgicos, tais como pinça ou porta-agulha.
Recomenda-se que medidas cautelares sejam tomadas e que a embalagem seja aberta de modo asséptico imediatamente antes do uso, minimizando a possibilidade de contaminação.
Não utilizar o produto se a data de validade estiver vencida.
A embalagem garante a esterilidade do produto, desde que não aberta ou danificada.
As embalagens não devem ser autoclavadas.
Não utilizar se a embalagem estiver molhada, violada ou danificada;

Fls 6538
Proc. Nº 023/2023
Ass

O produto não deve ser reesterilizado por se tratar de um dispositivo médico de uso único.
Descarte corretamente os materiais não usados e as embalagens abertas.
O restante do produto não utilizado ou contaminado deve ser descartado em recipiente adequado.
Adotar os procedimentos internos de descarte, bem como a legislação específica para descarte do restante do produto não utilizado e/ou contaminado.
O descarte de dispositivos não usados (embalagem: papel/plástico) podem ser destinados à reciclagem ou lixo comum.
Uso exclusivo de profissionais de saúde;
Produto não fervível;
Não reutilizar.
Não reesterilizar.
"Dispositivo médico de uso único."
"Proibido reprocessar."
"Produto estéril."

INSTRUÇÕES DE USO

Utilizar os fios de sutura de Catgut Cromado de tamanhos e diâmetros adequados e de acordo com o procedimento cirúrgico pretendido.
O profissional da saúde que irá realizar o procedimento deve decidir, com base em sua experiência e conhecimento, o modelo de sutura apropriado a ser utilizado após avaliar as condições do paciente e técnica cirúrgica a ser aplicada.
O uso deste produto deve estar de acordo com os procedimentos cirúrgicos aplicáveis e indicados para suturas absorvíveis, considerando a área de aplicação.
Escolha um porta-agulhas correto para utilização na agulha, um produto de qualidade e com um design adequado.
Não esmague ou deforme o fio de sutura usando o porta-agulha.
Durante o manuseio, para evitar danos à ponta da agulha e ao encastoamento, deve-se prender a agulha com ajuda de instrumental apropriado, mantendo aproximadamente 1/3 a 1/2 de distância entre a ponta afiada e a extremidade encastoada.
Não segure a agulha com muita pressão, com pinças afiadas ou defeituosas, pois podem danificar a agulha com maior propensão a quebrar ou dobra.
Ao puxar a agulha após a passagem pelo tecido, tome cuidado para não danificar sua ponta, mantenha-a o mais próximo possível da posição inicial.
Deve-se ter cuidado ao manusear a agulha do produto para evitar perfurações indesejadas.

Fls 6539
Proc. Nº 023/2023
Ass

A espessura do tecido a ser suturado deve ser proporcional ao tamanho da agulha.
Não torça ou use força excessiva ao perfurar o tecido com a agulha.
Agulhas com pontas desgastadas ou danificadas devem ser substituídas.
Use a agulha correta para cada tipo de tecido e ao suturar tecidos em áreas confinadas ou mais profundas, proceda com cautela.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO

Cartuchos contendo 24 unidades.

ARMAZENAGEM E TRANSPORTE

Armazenar o produto a uma temperatura em torno de 30°C variação de mais ou menos 2°C, com umidade em torno de 65% e ao abrigo da luz direta.

VALIDADE

Validade de 5 anos a partir da data de fabricação, desde que mantida a integridade da embalagem.

ESTERILIZAÇÃO

Produto estéril.
Esterilizado por Radiação Gama (Cobalto 60).

FABRICADO E DISTRIBUÍDO POR:

BIOLINE FIOS CIRÚRGICOS LTDA
CNPJ: 37.844.479/0001-52
Avenida Maranhão, nº 500, Bairro Jundiaí, CEP: 75.110-470
Anápolis - Goiás - Brasil
Tel.: 55 (62) 3324-2120, 3703-2200
Fax: 55 (62) 3324-3072, 3703-2224/2225
Site: www.biolinefios.com.br
E-mail: sac@biolinefios.com.br
Indústria Brasileira
R.T / T.R: Alexandre Faria Vasconcelos - CRQ XII - 12200147

Fls 6540
Proc. Nº 023/2023
Ass

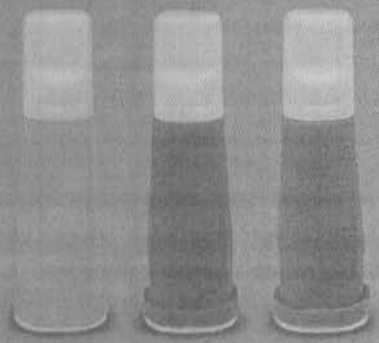
FRONT

cut — — fold 100 x 50mm

Queremos muito ouvir você!
11 3198-5882
Fale conosco via WhatsApp

Acompanhe a gente! multilaser.com.br
Instagram e Facebook: @multilasersaude
Youtube: OficialMultilaser

MULTILASER
Saúde



Lanceta de segurança
Manual de Instruções

BACK

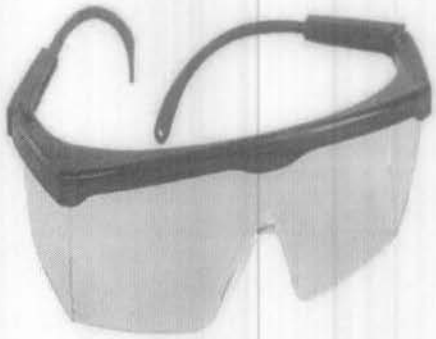
MANUAL DE INSTRUÇÕES
Produto: Lancetas de Segurança Descartável
Este manual possui orientações para os seguintes modelos de lanceta de segurança: HC429, HC430, HC431, HC433, HC434, HC435, HC436, HC437, HC438 e HC439.
Utilização: Utilizado para fazer punções e obter pequenas amostras de sangue e para perfurar a pele e obter testes de alergias.
Material: Corpo: ABS, Agulha: 0Cr19Ni19
Método de esterilização: Esterilizado por radiação gama Co-60 de 25 kGy
Método de operação:
1. Abra a tampa de proteção da lanceta de segurança;
2. Posicione a extremidade frontal da lanceta de segurança no local selecionado;
3. Pressione a ponta da lanceta para disparo; ao término da perfuração a mola se retrai e a ponta da agulha retorna ao invólucro;
4. A agulha é bloqueada após o disparo, sendo incapaz de disparar novamente, o que garante que não seja reutilizada.
Recomendações:
1. Use a lanceta de segurança assim que abrir a embalagem;
2. A lanceta de segurança é de uso único; após sua utilização deve ser conduzida para incineração ou devem ser seguidas as normas do hospital para este tipo de manuseio.
Armazenamento:
1. Evite exposição à alta temperatura, alta umidade, luz solar direta e água;
2. Evite furos e outros danos ao material da embalagem;
3. Verifique a data de validade do produto. Descarte se estiver vencido. Também descarte as lancetas de segurança que não forem utilizadas após muito tempo de desempacotamento. **Validade:** Este produto pode ser utilizado até cinco anos após a data de produção, tal como indicado no rótulo da embalagem, desde que seja mantido em armazenamento adequado.
Aviso: 1. Se o pacote estiver quebrado, seu uso se torna proibido;
2. Se a ponta da lanceta para coleta de sangue estiver dobrada ou quebrada, seu uso se torna proibido;
3. A lanceta de segurança deve ser utilizada dentro o prazo de validade.

Confiamos tanto em nosso produto que damos garantia de 3 meses. E nossa Central de relacionamento Multilaser porque resolve o seu problema rapidinho. Pode contar com a gente. ***#tamojunto :)*** GARANTIA: Este produto possui 3 meses de garantia a partir da data de venda. Nossa responsabilidade sobre esta garantia limita-se apenas ao conserto/troca de qualquer produto encontrado com defeitos de fabricação desde que tenha sido utilizado corretamente. As marcas aqui citadas são registradas por seus respectivos fabricantes e, juntamente com as imagens, foram aqui utilizadas como efeito ilustrativo.

Fabricado por: Suzhou Kyuan Medical Apparatus Co., Ltd.
Edong, Beiqiao Town, Xiangcheng District, Suzhou City Código Postal: 215144
Tel.: 86-512-65412657 Fax: 86-512-65417126
Importado por: Multilaser Industrial S.A. CNPJ: 59.717.553.0006-17 R. Josepha Gomes de Souza, 382 Pires, Extrema - MG, 37640-000

Lancetas de Segurança - Manual de Instruções

Fls 6541
Proc. Nº 023/2023
Ass



ÓCULOS DE PROTEÇÃO SUPERMEDY

Equipamento de Proteção Individual (EPI) comumente usada por industrias no cumprimento de Norma Regulamentadora NR-6 para proteger os funcionários de lesões no globo ocular, provocados por poeira, produtos químicos ou partículas. O óculos de proteção da Supermedy é feito de plástico incolor, possui hastes flexíveis, proteção lateral e possui CA.

- Confortável

- Proteção lateral

- Hastes flexíveis

- Incolor

Fls 6542
Proc. Nº 023/2023
Ass

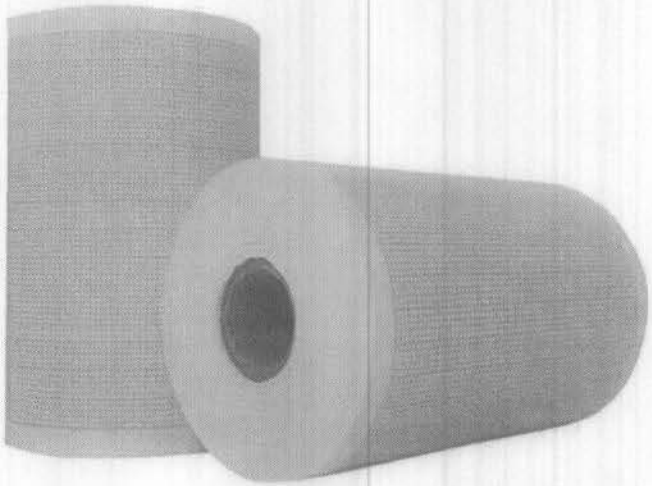
- Usado no cumprimento de Norma Regulamentadora NR-6

- Pode ser usado sobreposto o óculos de grau

- Embalados individualmente

- CA MTE

Fls 6543
Proc. Nº 023/2023
Ass



Papel para Eletrocardiógrafo ECG Tecnoprint – unidade

Papel para ECG, ótima sensibilidade, impressão térmica com ótima fixação.

Registro por cabeça térmica, sem contato com o papel, podendo ser feito também com estilete

Vendido por unidade.

Para mais informações sobre manuseio e cuidados quanto ao uso do produto, consulte o fabricante.

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 6544
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME DO PRODUTO: CLAMP UMBILICAL KYJ

Registro MS: 10150479062

DADOS PRODUTO REGISTRO ANVISA

Nome técnico: Grampo (Clips/Clamps)

Matéria Prima: Polietileno

Produto Estéril: (X) Sim () Não

Método de Esterilização: Óxido de Etileno

Validade: 5 Anos

Fabricante Recomenda Uso Único.

DESCRIÇÃO DO PRODUTO

O Clamp Umbilical é esterilizado sob ação de gás Oxido de Etileno, são moldados para cima por injeção de material PE (Polietileno), usado para o clampeamento do cordão umbilical, seja no parto normal ou cirúrgico.

INDICAÇÃO DE USO

É Indicado para prender o cordão umbilical do recém nascido, logo após o parto.

INSTRUÇÃO DE USO

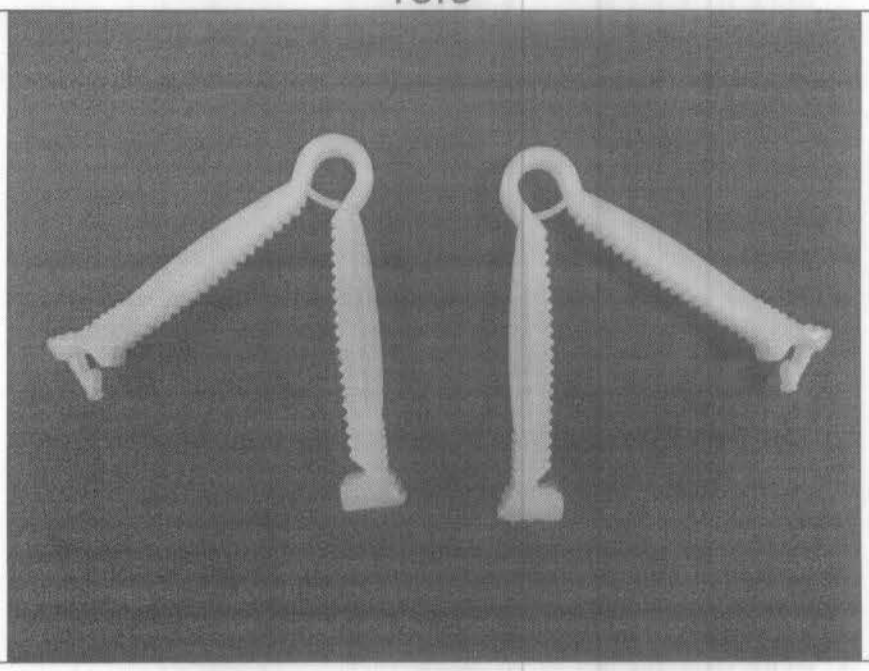
- Após o parto, o médico cirurgião deve cortar o cordão umbilical;
- Coloca-se uma pinça no cordão umbilical e outra a poucos centímetros de distância e faz o corte entre as duas pinças;
- O Médico completa o serviço colocando o Clamp Umbilical no abdômen do bebê e se necessário corta o restante do cordão;

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 6545
Proc. Nº 023/2023
Ass

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

FOTO


FORMA DE APRESENTAÇÃO EMBALAGEM

Embalado unitario e posteriormente em caixa de papel triplex.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Este produto deve ser armazenado em local seco, fresco e temperatura ambiente.

PRECAUÇÕES/ CONTRAINDICAÇÕES

O Clamp deve ser aberto somente no momento da sua utilização em condições assépticas.
Somente utilizar o produto se a embalagem estiver integra.

Não deve ser reutilizado.

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 6546
Proc. Nº 023/2023
Ass

Importado e Distribuído por:

Cirúrgica Fernandes Ltda

Al. África, 570, Santana de Parnaíba – SP

CNPJ: 61.418.042.0001/31 SAC 0800-771647

Site: www.cfernandes.com.br

Resp. Téc. Enfa. Lucia A. Higa – Coren SP 069259

Especificação Técnica:

Poli cloreto de Vinila (PVC).

Estéril: Esterilizado a Óxido de Etileno. Produto de uso único. Proibido Reprocessar.

Fls 6547
Proc. Nº 023/2023
Ass

Sonda Aspiração Traqueal:

Calibres: 04 ao 24 FR;

Comprimento: 48 e 50 cm.

Sonda Aspiração Traqueal com Válvula Digital:

Calibres: 04 ao 20 FR;

Comprimento: 04 a 08 FR - 40 e 50 cm;

Comprimento: de 10 a 20 FR - 48 e 50 cm;

2 orifícios laterais alternados, ponta aberta;

Exceção: calibre 4FR possui a ponta fechada.

Condições de Armazenamento e Transporte:

Manter em local seco, limpo e em temperatura ambiente.

Advertências e Precauções:

Este produto destina-se a ser utilizado por profissionais habilitados e devidamente treinados na técnica própria a ser utilizada;

Usar técnica asséptica quando for manusear a sonda;

O produto é descartável e de reprocessamento proibido, não podendo ser reutilizado;

Verificar o prazo de validade do produto antes de sua utilização;

Utilizar o produto somente quando todos os componentes estiverem integralmente constituídos, sem quebras, rebarbas, componentes soltos e sem presença de material estranho;

A embalagem deve estar perfeitamente lacrada, não podendo estar danificada, perfurada ou úmida.

Indicação de Uso:

Indicado para aspirar secreções traqueobrônquicas, trata de uma necessidade apresentada por pacientes que não conseguem manter a permeabilidade das vias aéreas, como nos casos de: Pacientes traqueostomizados em ventilação mecânica ou espontânea; secreções nasotraqueal em pacientes que não conseguem eliminar secreções sozinhos e/ou que apresentam grande quantidade de secreção pulmonar; pacientes intubados em ventilação mecânica, a presença de tubo artificial impede que o paciente faça o mecanismo normal de limpeza das vias aéreas e aumenta a produção de secreções.

A necessidade de aspiração é determinada pela observação visual do acúmulo de secreções e pela ausculta pulmonar para determinar a presença de secreções ou obstruções nas vias aéreas.

Contraindicação:

O produto não apresenta contraindicações desde que observado a sua correta utilização de acordo com as técnicas médicas e a instrução de uso.

Modo de Uso:

Retirar o produto da embalagem utilizando técnica asséptica;

Introduzir a sonda conforme técnica médica;

O procedimento de aspiração deve ser realizado por um profissional habilitado com domínio da técnica;

A sonda pode ser introduzida na traqueostomia, na boca ou nas narinas até atingir o local para retirada das secreções conforme indicação médica;

Conectar ao aspirador;

Após a aspiração das secreções, desconectar o aspirador e retirar a sonda.

Descartar o produto após o uso de acordo com a legislação vigente.

Fls 6548
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fabricante: Medsonda Indústria e Comercio de Produtos Médicos Hospitalares Ltda.

Endereço: Av. Tereza de Sousa Carneiros nº1191 Cep 84.990-000.

Tel.(43) 3512-2800.

Responsável Técnico: REGIANE GAVLAK CRQ-PR 09201294.

Registro Anvisa: 80163570005.

Fls 6549
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÃO DE USO

SONDA PARA ALIMENTAÇÃO ENTERAL MEDICONE 5000

Registro na Anvisa: 80020550040

INDICAÇÃO E FINALIDADE DE USO:

Sonda para Alimentação Enteral Medicone 5000 tem seu uso indicado para administração de dietas gástricas, enterais e/ou jejunal em pacientes que estejam impossibilitados de se alimentar por meio tradicional.

A Sonda para Alimentação Enteral Medicone 5000 pode ser utilizada por até 29 dias, desde que seguido os procedimentos de assepsia e manutenção descritos nesta instrução de uso.

DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO PRODUTO:

A sonda é fabricada em poliuretano, sendo constituída por um tubo de Poliuretano branco e radiopaco, devido a adição do Sulfato de Bário, um conector proximal de poliretano lilás de dupla derivação (formato Y), que se ajusta facilmente a todos os tipos de equipos, ponteira distal/condução de peso, obtido pela adição do tungstênio em pó ao poliuretano para facilitar a migração e sua sustentação no estômago/duodeno, e um fio guia de condução, fabricado em aço inox AISI304, lubrificado a base de silicone.

APRESENTAÇÃO:

O produto é fornecido individualmente e embalado em embalagem de papel grau cirúrgico com laminado em PET/PE e embalagem secundária de papelão (caixa de papelão).

INSTRUÇÕES DE USO:

1. Colocar o paciente sentado com a cabeça elevada a 45° graus.

2. Após a escolha da narina adequada, lubrificar a parte externa da sonda e a narina com geléia anestésica ou conforme protocolo assistencial da instituição.

3. Introduza a sonda lentamente até atingir o estômago e/ou duodeno.

4. Verificar a localização da sonda mediante Raio X. Caso o posicionamento não se confirme, reposicione a SAE antes de passar ao passo seguinte.

5. Desconecte o guia, gire-o 360° e o retire lentamente.

6. Fixar a sonda conforme protocolo assistencial da instituição.

7. Observar o paciente de 30 a 60 minutos depois da sondagem e por igual período após a administração da alimentação por possíveis indisposições respiratórias ou dores abdominais.

6550
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. Conectar o equipo de alimentação a via principal do conector proximal, adaptável a todos os tipos de conexão, após confirmar posicionamento da sonda mediante Raio X, começar a alimentar segundo prescrição médica.

09. Após cada seção de alimentação (alimentação contínua a cada 4 horas) ou administração de medicamentos, fazer flush com soro ou água para minimizar as possibilidades de obstrução de resíduos conforme protocolo assistencial da instituição. O flush deve ser feito pela 2ª via com o tamponamento da via principal e não utilizar seringa com volume inferior a 20 ml.

10. Para administrar medicação utilize preferencialmente a 2ª via fazendo sua diluição completa para que fique na forma líquida isento de fragmentos que possam causar entupimento da SAE sempre fazendo flush com água ou soro antes e depois do procedimento.

11. Se ao executar o procedimento de flush observar resistência para injeção do soro ou água, a Sonda deve ser retirada do paciente e descartada e um novo procedimento deve ser seguido com um novo produto.

Observação: Os modelos comerciais M2 e M3 possuem duas marcas de posicionamento no decorrer do tubo da sonda, sendo que a primeira marca indica que a sonda está no estômago e a segunda marca no duodeno. Já o tubo da sonda do modelo comercial M4 possui marcação de posicionamento a cada 5 centímetro.

Destacamos que as marcas de posicionamento são somente de referência, devendo sua posição ser confirmada através de medição externa, conforme técnica profissional. A marcação definida pelo profissional é a fundamental.

Todas essas orientações são de sugestão do fabricante. Protocolos Assistenciais das instituições devem ser seguidos desde que respeitadas as boas práticas.

PRECAUÇÕES:

- Examinar o produto antes de utilizá-lo, a fim de avaliar se o produto está em perfeitas condições de uso no paciente;
- Utilizar dieta adequada para alimentação enteral e de consistência mais próxima da líquida;
- Não utilizar suco de frutas ou chá para assepsia;
- A utilização de dietas que contenham sucos ácidos, exemplo laranja e limão é contra-indicado pois ocorrerá a degradação do poliuretano, diminuindo a sua vida útil;
- Caso seja utilizada bomba de infusão, a pressão não deverá exceder 40 psi;
- Por se tratar de um produto fabricado em poliuretano, a Sonda é frágil ao contato com soluções alcoólicas, podendo ocorrer degradação ou ruptura de suas partes

DESCARTE: Após a utilização do produto, descartar todo o material em local próprio para materiais potencialmente contaminados.

Fls 6551
Proc. Nº 023/2023
Ass

ADVERTÊNCIAS:

- Produto Médico Hospitalar.
- Uso conforme normas hospitalares. Por tratar-se de material médico-hospitalar, deve ser manuseado apenas por profissional capacitado e devidamente treinado. A utilização para fins diferentes ao que se destina, de forma equivocada, ou por pessoa não qualificada, poderá acarretar danos ao paciente e ao produto.
- Para utilizar o produto, a embalagem deve estar íntegra e o produto dentro de sua validade.
- A Sonda deve ser prescrita e manipulada por profissionais habilitados e capacitados.
- Qualquer dúvida ou evento adverso deverá ser comunicado a Medicone através do e-mail sac@medicone.com.br ou telefone 0800 722 2727. A Medicone não se responsabiliza por acidentes ou consequências danosas de qualquer natureza decorrente da utilização incorreta do produto.
- PRODUTO DE USO ÚNICO – PROIBIDO REPROCESSAR.

CONTRAINDICAÇÃO:

As possíveis contraindicações para o uso do produto são:

• Pacientes com conhecida sensibilidade aos componentes utilizados para a fabricação;

• Pacientes com sensibilidade aos agentes esterilizantes (ETO);

De acordo com a literatura médica o uso da alimentação enteral não é indicado para os casos de:

• Obstrução intestinal ou Obstrução Gástrica;

• Necessidade de repouso intestinal;

• Perfuração intestinal;

• Iléo Paralítico.

EFEITOS ADVERSOS:

As complicações inerentes à utilização da Sonda para Alimentação Enteral Medicone 5000, geralmente estão associadas ao procedimento da terapia nutricional decorrente basicamente do mau posicionamento da sonda, contaminação, administração inadequada da dieta ou intolerância a algum componente da fórmula.

Diarreia é a complicação mais comum na alimentação por sonda e, geralmente, resulta da contaminação bacteriana da dieta, infusão rápida com sobrecarga osmolar e intolerância à lactose.

Fls 6552
Proc. Nº 023/2023
Ass

ESTERILIZAÇÃO:

A Sonda para Alimentação Enteral Medicone 5000 é fornecida diretamente de fábrica esterilizada por óxido de etileno (ETO). O prazo de validade da esterilização é de trinta e seis (36) meses a partir da data da esterilização indicada na embalagem do produto.

ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE:

- Conservar a embalagem íntegra e fechada até a utilização do produto;
- Armazenar em temperatura ambiente, protegido do calor e umidade.

TRANSPORTE:

- Transportar em temperatura ambiente, protegido do calor e umidade.

TEMPO DE PERMANÊNCIA NO PACIENTE:

A Sonda para Alimentação Enteral Medicone 5000 pode ser utilizada por até 29 dias, desde que seguido os procedimentos de assepsia e manutenção descritos nesta instrução de uso.

Fabricado por: MEDICONE Projetos e Soluções para a Indústria e a Saúde Ltda.
Av. das Indústrias, n° 1585 – Distrito Industrial – Cachoeirinha/RS – CEP 94930-230
Fone: (51) 3470-0800 – E-mail: medicone@medicone.com.br
Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800-722-2728 – sac@medicone.com.br
CNPJ: 94.304.672/0001-34 Insc. Est.: 1770109630
Registro ANVISA nº: 80020550040
Responsável Técnico: Vanessa Carlos Cardoso CREA - RS: 200553

Fls 6553
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Albendazol

Prati-Donaduzzi

Comprimido mastigável

400 mg

prati donaduzzi

Fls 6554
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
albendazol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido mastigável de 400 mg em embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido mastigável de 400 mg contém:
albendazol.....400 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido mastigável
Excipientes: amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, sacarina sódica di-hidratada, amido, aroma de baunilha sólido, aroma de laranja sólido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose e propilenoglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é um carbamato benzimidazólico com atividade anti-helmíntica e antiprotozoária indicado para o tratamento contra os seguintes parasitas intestinais e dos tecidos: *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis, Taenia spp.* e *Hymenolepis nana* (somente nos casos de parasitismo a eles associado). São indicações ainda a opistorquíase (*Opisthorchis viverrini*) e a *larva migrans* cutânea, bem como a giardíase (*Giardia lamblia, G. duodenalis, G. intestinalis)* em crianças.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Albendazol em dose única diária demonstrou eficácia de 100% no tratamento de ascaridíase e enterobíase, 92% no de ancilostomíase, 90% no de tricuríase e 97% no de giardíase em crianças. No tratamento contra *Necator americanus* a erradicação foi de 75%. A dose única diária utilizada por três dias consecutivos teve eficácia de 86% no tratamento da teníase e de 62% na estrongiloidíase.
1) JAGOTA, SC. *et al. Albendazole, a broad-spectrum anthelmintic, in the treatment of intestinal nematode and cestode infection: a multicenter study in 480 patients. Clin Ther*, 8(2): 226-23, 1986.
2) HORTON, J. *Albendazole: a broad spectrum anthelminthic for treatment of individuals and populations. Curr Opin Infect Dis*, 15(6): 599-608, 2002.
3) DUTTA, AK. *et al. A randomised multicentre study to compare the safety and efficacy of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. Indian J Pediatr*, 61(6): 689-693, 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
Mecanismo de ação
Albendazol possui atividade larvicida, ovicida e vermicida. Sua atividade anti-helmíntica ocorre por inibição da polimerização tubulínica, ocasionando alteração no nível de energia do helminto, incluindo o esgotamento da mesma, o que imobiliza os helmintos e posteriormente os mata.
Farmacocinética
Absorção
No homem, após uma dose oral, o albendazol tem pequena absorção (menos de 5%).
O efeito de albendazol no sistema farmacológico é aumentado se a dose for administrada com uma refeição rica em gorduras, pois aumenta a absorção em cerca de 5 vezes.
Distribuição
Após administração oral de dose única de 400 mg do albendazol durante o café da manhã, o metabólito ativo, sulfóxido de albendazol, atinge concentrações plasmáticas de 1,6 a 6,0 micromol/L.
Metabolismo
O albendazol sofre rapidamente um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, e geralmente não é detectado no plasma.
O sulfóxido de albendazol é o metabólito primário, sendo a parte ativa na eficácia contra infecções dos tecidos sistêmicos.
Eliminação

A meia-vida do albendazol no plasma é de 8,5 horas. O sulfóxido de albendazol e os seus metabólitos são eliminados principalmente na bile, com apenas pequena proporção eliminada pela urina.

Idosos

Apesar de não ter sido estudada a farmacocinética do sulfóxido de albendazol em relação à idade, dados obtidos de 26 pacientes com cisto hidático (pacientes de até 79 anos) sugerem uma farmacocinética similar à de pacientes adultos saudáveis. O número de pacientes idosos tratados de doença hidática ou neurocisticercose é limitado, mas não se observaram problemas associados a populações mais idosas.

Insuficiência renal/insuficiência hepática

A farmacocinética do albendazol em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática não foi estudada.

6555
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez nem em mulheres que planejam engravidar. Também é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Categoria de risco na gravidez: C

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se assegurar, antes de utilizar o produto, que não há possibilidade de gravidez para mulheres em idade fértil. Recomenda-se a administração deste medicamento na primeira semana da menstruação ou após o resultado negativo de um teste de gravidez.

O tratamento com albendazol pode revelar casos de neurocisticercose preexistente, principalmente em áreas com alta incidência de teníase. Os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos, como convulsões, aumento da pressão intracraniana e sinais focais resultantes de uma reação inflamatória causada por morte do parasita no interior da massa encefálica. Os sintomas podem ocorrer logo após o tratamento; a terapia com esteroides e anticonvulsivantes deve ser iniciada imediatamente.

Este medicamento contém o excipiente corante amarelo crepúsculo laca de alumínio que pode causar reações alérgicas.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos para investigar os efeitos de albendazol na habilidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Entretanto deve-se ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas considerando que "vertigem" após uso de albendazol foi reportado como Reação Adversa. (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Gravidez e lactação

O albendazol não deve ser administrado durante a gravidez nem a mulheres que possam estar grávidas ou pensam em engravidar (vide **CONTRAINDICAÇÕES**). Não se sabe se o albendazol ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Dessa forma, este medicamento não deve ser usado durante a amamentação, a não ser que os benefícios potenciais para a mãe justifiquem os possíveis riscos para o filho.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Houve relatos de aumento dos níveis plasmáticos do metabólito ativo do albendazol, responsável pela eficácia sistêmica do produto, com o uso de cimetidina, praziquantel e dexametasona. O ritonavir, a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital podem reduzir as concentrações plasmáticas do metabólito ativo do albendazol; sulfóxido de albendazol. A relevância clínica é desconhecida, mas pode resultar em diminuição da eficácia, especialmente no tratamento de infecções por helmintos. Para eficácia do tratamento, os pacientes devem ser monitorados e pode-se exigir regimes de doses alternativas ou terapias alternativas.

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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oblongo de coloração alaranjada.

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

Os comprimidos podem ser mastigados ou tomados com água. Algumas pessoas, particularmente crianças, podem ter dificuldade de engolir os comprimidos inteiros. Nesse caso, devem ser incentivadas a mastigar os comprimidos com um pouco de água. Alternativamente os comprimidos podem ser triturados. Nenhum procedimento especial, como jejum ou uso de agente purgante, é necessário.

Posologia

prati donaduzzi
6556
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Indicações	Idade	Dose	Período
Ascaris lumbricoides *Necator americanus* *Trichuris trichiura*	Adultos e crianças acima de 2 anos de idade	400 mg (1 comprimido de 400 mg)	Dose única
*Enterobius vermicularis*** *Ancylostoma duodenale*	Adultos e crianças acima de 2 anos de idade	400 mg (1 comprimido de 400 mg)	Dose única
Strongyloides stercoralis *Taenia spp.* *Hymenolepis nana**	Adultos e crianças acima de 2 anos de idade	400 mg (1 comprimido de 400 mg)	1 dose por dia durante 3 dias
Giardíase *(Giardia lamblia, G. duodenalis, G. intestinalis)*	Crianças de 2 a 12 anos de idade	400 mg (1 comprimido de 400 mg)	1 dose por dia durante 5 dias
Larva migrans cutânea	Adultos e crianças acima de 2 anos de idade	400 mg (1 comprimido de 400 mg)	1 dose por dia durante 1 a 3 dias
Opistorquíase *(Opisthorchis viverrini)*	Adultos e crianças acima de 2 anos de idade	400 mg (1 comprimido de 400 mg)	2 doses por dia durante 3 dias

*Em casos comprovados de contaminação por *Hymenolepis nana*, recomenda-se um segundo ciclo de tratamento em 10 a 21 dias. Se o paciente não apresentar melhora após três semanas, um segundo ciclo de tratamento pode ser necessário.

**Com o objetivo de obter cura completa no caso de infestação pelo *Enterobius vermicularis*, deve-se prescrever medidas de higiene tanto para os pacientes quanto para os indivíduos que utilizam a moradia dos pacientes.

Idosos

A experiência com pacientes de 65 anos ou mais é limitada. Os dados indicam que nenhum ajuste de dosagem é necessário, entretanto o albendazol deve ser usado com precaução em pacientes idosos com evidência de insuficiência hepática (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/Farmacocinética/Insuficiência hepática**).

Insuficiência renal

Como a eliminação renal do albendazol e de seu metabólito primário, sulfóxido de albendazol, se mostra insignificante, é improvável que o *clearance* desses componentes seja alterado nesses pacientes. Nenhum ajuste de dose é necessário, entretanto os pacientes com evidência de insuficiência renal devem ser monitorados cuidadosamente.

Insuficiência hepática

Como o albendazol é rapidamente metabolizado pelo fígado em seu metabólito primário farmacologicamente ativo – o sulfóxido de albendazol, espera-se que, nos casos de insuficiência hepática, haja efeito significativo na farmacocinética do sulfóxido de albendazol. Pacientes que apresentam resultados anormais dos testes de função hepática (transaminases) devem ser cuidadosamente monitorados antes de iniciar terapia com albendazol.

Crianças

Devem ser observadas as mesmas precauções aplicadas aos adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de diversos estudos clínicos foram usados para determinar a frequência das reações adversas muito comuns às raras. Todas as outras reações adversas (ou seja, as que ocorreram na proporção de <1/1.000) tiveram sua frequência determinada com o uso de dados pós-comercialização e mais relacionada com o número de relatos do que com a frequência real. Têm-se utilizado os seguintes parâmetros para classificação das reações adversas:

Muito comuns: ≥1/10
Comuns: ≥1/100 e <1/10
Incomuns: ≥1/1.000 e <1/100
Raros: ≥1/10.000 e <1/1.000
Muito raros: <1/10.000

Reações incomuns ≥1/1.000 e <1/100): sintomas relacionados ao trato gastrointestinal superior (como dor epigástrica ou abdominal, náusea e vômito), diarreia, cefaleia, vertigens e leucopenia.

Reações raras (≥1/10.000 e 1/1.000): reações de hipersensibilidade, que incluem *rash*, prurido e urticária; elevações das enzimas hepáticas.

Reações muito raras (<1/10.000): eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson.

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

10. SUPERDOSE

Tratamento

O manejo adicional deve ser feito de acordo com as indicações clínicas ou conforme recomendado pelo centro de controle de intoxicações local, quando disponível.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls: 3557
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0052
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

prati donaduzzi

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
29/10/2020	3774136/20-5	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
02/01/2019	0001572/19-5	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
23/06/2017	1270787/17-2	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
17/04/2017	0635718/17-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
01/03/2016	1318125/16-4	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300

FLS 6558
Nº 023/2023
Proc.
ASS

		Texto de Bula – RDC 60/12							comprimidos.
14/07/2015	0616982/15-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3.CARACTERÍSTICAS FAMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
			08/08/2011	679794/11-6	Pós-registro de alteração maior de excipiente	06/07/2015	COMPOSIÇÃO APRESENTAÇÃO 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
			21/01/2015	0053473/15-1	Pós-registro de inclusão de nova apresentação comercial	09/03/2015	APRESENTAÇÕES	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
01/08/2014	0626654/14-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2011	680005/11-0	Pós-registro de Inclusão de nova concentração já registrada no país	05/05/2014	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMEN-TO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.
21/11/2013	0979464/13-6	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	Embalagem com 1, 3, 5, 80, 100 ou 300 comprimidos.

Fls 6559
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls. 6560
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

TUBO ENDOTRAQUEAL

Indicação de uso

Tubo endotraqueal é um produto médico utilizado para suporte ventilatório artificial, em situações onde o paciente está impossibilitado de respirar naturalmente, em função de efeitos anestésicos ou pela diminuição da capacidade pulmonar.

Orientações de Uso

De um modo geral, antes de introduzir o tubo endotraqueal o paciente deve ser colocado em decúbito dorsal, deve-se remover dentaduras e todas as próteses removíveis que ele esteja usando, selecionar um tubo de diâmetro adequado, fazer hiperextensão da cabeça do paciente e uma peça bucal deve ser colocada para estabilizar o tubo e impedir que o paciente o morda.

O procedimento deve ser realizado por duas pessoas, uma que realize o procedimento e outra que deve manter a estabilização manual da cabeça e da coluna cervical, a qual deve estar protegida também por um colar cervical.

Com o paciente sedado ou anestesiado, o médico passa através do seu nariz ou da sua boca, com a ajuda de um laringoscópio, um tubo que vai até a traqueia.

O laringoscópio é um aparelho normalmente utilizado para visualizar a laringe, mas que na intubação endotraqueal serve para facilitar a introdução do tubo endotraqueal, que será usado para ventilar mecanicamente o paciente.

Depois de realizada a intubação, o tubo traqueal deve ser ajustado à traqueia e o paciente é ligado ao respirador, que promove a aeração adequada e onde são misturados três gases: ar, oxigênio e óxido nitroso, de maneira a manter a anestesia pelo tempo necessário.

Precauções, Restrições, Advertências e Cuidados Especiais

"PRODUTO DE USO ÚNICO"; "DESTRUIR APÓS O USO"; "PROTEJA ESTE PRODUTO DO CALOR, UMIDADE E DA LUZ"; "PROIBIDO REPROCESSAR"; "ESTÉRIL"

Ler atentamente as Instruções de Uso;

Não proceder da utilização sem antes verificar a inviolabilidade da embalagem;

Descartar e não usar quando as embalagens chegarem previamente abertas ou danificadas.

Manter o produto em local limpo e seco e ao abrigo da ação da luz solar;

Não colocar sob peso ou volumes, pois os mesmos poderão trazer danos as suas características técnicas e comprometer sua integridade.

Armazenamento e Transporte

Conforme determinação da RDC 665/2022 (Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde), as condições de armazenamento e distribuição dos materiais são preestabelecidas pelos fabricantes. Os produtos deverão ser armazenados em condições físicas e ambientais que previnam danos, deterioração ou outros efeitos adversos durante o período de armazenamento e/ou transporte. O ambiente adequado para armazenamento dos produtos precisa ser seco e arejado, sem exposição direta ao sol, a temperatura não deve ser superior a 40ºC e umidade deve estar entre 40% a 70%. O armazenamento deve permitir a livre circulação de pessoas e equipamentos, e deve obedecer ao empilhamento máximo de 10 caixas de transporte. Os mesmos cuidados são válidos para o transporte, onde deve-se evitar a exposição direta dos produtos aos efeitos do calor excessivo e chuva, bem como atentar-se a quantidade máxima de empilhamento. A validade do produto é garantida enquanto as embalagens permanecerem íntegras, dentro do prazo estabelecido na rotulagem do produto.

Normas técnicas

ISO 13485:2016
RDC Nº 185 de 22.10.2001
RDC 40/2015

Matriz
+55 45 3039 4242
Rua Paraná, 1791 | Centro | Cascavel/PR

Filial
+55 47 3439 2114
BR 280, KM 27 - 5065 | Galpão 18, 19 e 20 | Araquari/SC

medixbrasil.com.br medixbrasil

6561
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medix

RDC Nº 665 de 02 de maio de 2022

Importado e distribuído por:

Medix Brasil Produtos Hospitalares e Odontológicos LTDA.
CNPJ: 10.268.780/0001-09 - I.E. 90451144-70
Rua Paraná, 1791 – Centro – 85.812-010 – Cascavel/Paraná – Brasil
Fone: +55 (45) 3039-4242

Responsabilidade Técnica

Eduarda Zampieri Bordini CRF-PR Nº 25368
Louise Marine Wittlich Succo CRF-PR N° 34371

Serviço de Atendimento ao Consumidor

sac@medixbrasil.com.br
0800 006 3036

Revisão 00 de 13/07/2022

Fls 6562
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Cloridrato de ciprofloxacino

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

500 mg

6563
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de ciprofloxacino

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos.

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.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos 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, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* e *Staphylococci*. Este medicamento não deve ser usado como medicamento de 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 microrganismos 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* do cloridrato de ciprofloxacino. Os microrganismos 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,

Fls 6564
Proc. Nº 023/2023
Ass

Streptococcus pneumoniae (> 80%) e *Staphylococcus sp* (> 80%) 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. *Ciprofloxacin 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 serious 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 properties 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 diarrhea with ciprofloxacin.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990; 26 (Suppl. F): 47-53.

10. Stanley PJ, Flegg PJ, Mandai BK, et al. *Open study of ciprofloxacin in enteric fever.* 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 external 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 fluoroquinolônico sintético, de amplo espectro (código ATC: J01MA02).

Mecanismo de ação: o ciprofloxacino tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microrganismos 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

6565
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 microrganismos 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 microrganismos:

Microrganismos gram-positivos aeróbios: *Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis* (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis), *Staphylococcus aureus* (isolados sensíveis à meticilina), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae*. **Microrganismos 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 microrganismos 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 microrganismos 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 10mg/kg, por 30 minutos, 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 presente no plasma encontra-se amplamente 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

Fls 6566
Proc. Nº 023/2023
Ass

doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população pediátrica com idade entre 1 e 12 anos, 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 DNA de hepatócitos de rato 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 fluoroquinolonas. 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:** cloridrato de ciprofloxacino está associado a casos de prolongamento do intervalo QT (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). 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 de QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou "*torsade 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 o 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

6567
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdômen inchado) 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**). **Miastenia grave:** cloridrato de ciprofloxacino deve ser utilizado com cuidado em pacientes com miastenia grave, uma vez que os sintomas podem ser exacerbados. **Tendinite e ruptura de tendão:** Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), com cloridrato de ciprofloxacino, algumas vezes bilateral, inclusive nas primeiras 48 horas de tratamento. Foram relatados casos até vários meses após o término do tratamento (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos, durante atividade física intensa, em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides, em pacientes com insuficiência renal e pacientes com transplante de órgãos sólidos. Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), a extremidade afetada deve ser colocada em repouso, qualquer exercício físico inapropriado deve ser evitado, um médico deve ser consultado e o tratamento com o antibiótico deve ser suspenso. Cloridrato de ciprofloxacino deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento fluoroquinolônico. **Convulsões:** cloridrato de ciprofloxacino, como outras fluoroquinolonas, é conhecido por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo. Em pacientes com epilepsia ou com distúrbios preexistentes 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, uma vez que esses pacientes estão sob risco em razão de eventuais efeitos indesejáveis sobre o SNC. Casos de estados epilépticos têm sido relatados (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Se ocorrerem convulsões, este medicamento deve ser descontinuado. **Reações psiquiátricas:** podem ocorrer reações psiquiátricas já 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, tais como tentativa de suicídio ou suicídio (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Caso o paciente desenvolva essas reações, este medicamento deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas. **Neuropatia periférica:** Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensório-motora, resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo cloridrato de ciprofloxacino. Pacientes em tratamento com cloridrato de ciprofloxacino 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 cloridrato de ciprofloxacino 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 da isoenzima 1A2 do CYP450. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática (por exemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina) são administrados concomitantemente. Pode-se observar aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga em razão da inibição da sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). **Disglicemia:** assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de cloridrato de ciprofloxacino. Em pacientes tratados com cloridrato de ciprofloxacino, ocorreu disglicemia principalmente em pacientes idosos com diabetes recebendo tratamento concomitante com um hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Em pacientes diabéticos, é recomendado monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser orientados a procurar um oftalmologista imediatamente em caso de alterações na visão ou algum sintoma ocular. Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico. **Efeitos na habilidade de 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** no item **Características Farmacológicas**), portanto, o uso de cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado durante a gravidez. Estudos feitos com animais não evidenciaram quaisquer efeitos teratogênicos (malformações) (vide **Dados Pré-Clínicos de Segurança** no item **Características Farmacológicas**).

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 de cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado durante a amamentação (vide **Dados Pré-Clínicos de Segurança** no item **Características Farmacológicas**).

Fls 6568
Proc. Nº 023/2023
Ass

Idosos: vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR. Uso em crianças e adolescentes:** como outras drogas de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais imaturos (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). 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 com fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações relacionados ao uso do produto. Não foi estudado 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: cloridrato de 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 cloridrato de 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 fluoroquinolonas (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). **Duloxetina:** estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima 1A2 do CYP450, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e Cmáx 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** no item **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 CYP450, aumentou a Cmáx e a AUC de ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar

prati donaduzzi
8569
Fls
PROC. Nº 023/2023
ASS

adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com cloridrato de ciprofloxacino (vide **Citocromo P450** no item **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 CYP450, 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:** 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** no item **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 de cloridrato de ciprofloxacino e sildenafila, considerando os riscos e benefícios. **Agomelatina:** foi demonstrado em estudos clínicos que a fluvoxamina, potente inibidor da isoenzima 1A2 do CYP450, inibe acentuadamente o metabolismo da agomelatina resultando em aumento de 60 vezes da exposição à agomelatina. Apesar de não haver dados clínicos disponíveis para uma possível interação com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, efeitos similares podem ser esperados com a administração concomitante (vide **Citocromo P450** no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Zolpidem:** a coadministração do ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado. **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 de cloridrato de ciprofloxacino.

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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oblongo, branco a amarelado, não sulcado.

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: 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 microrganismo): 2 x 250 mg a 500 mg.

Infecções do trato urinário

- Aguda, não complicada: 1 a 2 x 250 mg.
- Cistite em mulheres (antes da menopausa): dose única de 250 mg.
- Complicada: 2 x 250 mg a 500 mg.

Diarreia: 1 a 2 x 500 mg.

Gonorreia

5570
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

- extragenital: dose única de 250 mg
- aguda, não complicada: dose única de 250 mg

Outras infecções (vide **INDICAÇÕES**): 2 x 500 mg.

Infecções graves, com risco para a vida: principalmente quando causadas por *Pseudomonas, Staphylococcus* ou *Streptococcus.*

- Pneumonia estreptocócica: 2 x 750 mg.
- Infecções recorrentes em fibrose cística: 2 x 750 mg.
- Infecções ósseas e das articulações: 2 x 750 mg.
- Septicemia: 2 x 750 mg.
- Peritonite: 2 x 750 mg.

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.

Dose esquecida: Em caso de esquecimento da tomada de uma dose, esta deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. Não se deve tomar duas doses para compensar a dose esquecida.

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 60 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 60 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 peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): a dose diária máxima de ciprofloxacino deve ser de 500 mg (1 comprimido revestido de 500 mg ou 2 comprimidos revestidos de 250mg).

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 60 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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). **Lista de reações adversas:** as frequências das reações adversas relatadas com este medicamento estão resumidas 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,

Fls. 6571
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 mediastinais** - 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 câibras. 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 (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Em casos isolados, algumas reações adversas medicamentosas graves podem ser de longa duração (> 30 dias) e incapacitantes, tais como: tendinite, ruptura de tendão, distúrbios musculoesqueléticos e outras reações que afetam o sistema nervoso, incluindo distúrbios psiquiátricos e dos sentidos.
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. Rara: pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.
O termo MedDRA mais apropriado foi usado para descrever certas reações e seus sintomas e condições relatadas. A representação dos termos de reações adversas está baseada na versão MedDRA 14.0 (exceto para superinfecções micóticas e dor inespecífica).
Crianças - A incidência de artropatia (artralgia, artrite), 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose oral aguda, tem-se reportado 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.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0150

prati donaduzzi

6572
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

prati donaduzzi

RECICLÁVEL

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
14/09/2022	4691196/22-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
08/10/2021	3974378/21-9	10452 – GENÉRICO Notificação de	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou

Fls 0573
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12					8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	750 comprimidos revestidos.
14/07/2021	2737533/21-0	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
09/04/2021	1357386/21-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
04/02/2020	0353071/20-0	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
24/06/2019	0551138/19-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
29/11/2017	2246262/17-7	10452 – GENÉRICO	16/09/2016	2291961/16-9	16/09/2016	10520 – GENÉRICO –	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70

Fls 6574
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
23/11/2016	2519956/16-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
29/09/2014	0810853/14-6	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.

Fls: 6575
Proc. Nº 023/2023
Ass

LABOR IMPORT

INSTRUÇÃO DE USO
TUBO ENDOTRAQUEAL

Fls 6576
Proc. Nº 023/2023
Ass

Cadastro / Registro M.S.:

10369460137

Modelos Cadastrados:

- TUBO ENDOTRAQUEAL COM MANGUITO SOLIDOR: DISPONÍVEL PARA I.D 2.0 A 10.0.
- TUBO ENDOTRAQUEAL SEM MANGUITO SOLIDOR: DISPONÍVEL PARA I.D 2.0 A 10.0.

Indicação de Uso:

Os tubos endotraqueais realizam a respiração para pacientes conectados a sistemas respiratórios durante as cirurgias ou podem ser usados em pacientes que perdem a habilidade de respiração.

Instrução de Uso:

- O Tubo Endotraqueal deve ser introduzido exclusivamente pelo médico ou anestesista, através da boca ou nariz, com auxílio de um laringoscópio dentro da traquéia do paciente.
- A urgência da situação e as circunstâncias envolvendo a necessidade de intervenção sobre as vias aéreas determinam a alternativa e o método a serem utilizados. Dentre os métodos utilizados com maior frequência é a intubação oro-traqueal.
- Antes da intubação, esvazie o manguito completamente.
- Antes da utilização de tubos traqueais, deve ter-se em atenção que o conector deve ser introduzido completamente no tubo (após definição do médico ou anestesista).
- Após a intubação, infle o manguito usando o mínimo volume (ml) de ar para fornecer uma vedação efetiva.
- Imediatamente após inflar o manguito, auscultar os campos pulmonares. Se o som apresentar-se diminuído, é necessário ajustar o tubo.
- A colocação do tubo traqueal pode ser confirmada pela visualização da posição da ponta do tubo por radiografia.

1. Verifique a integridade da embalagem e a integridade do produto.
2. Realize o teste inicial nos modelos de tubo com balão, observando atentamente, ausência de furo e deformidade no balão.
3. Não utilize se o tubo, balão, conector ou válvula, apresentarem qualquer anormalidade.
4. Antes da intubação, esvazie o manguito completamente.
5. Um assistente deve imobilizar manualmente o pescoço e a cabeça, que não devem ser movimentados sob nenhuma hipótese durante o procedimento.
6. Segurar o laringoscópio com a mão esquerda.
7. Inserir o laringoscópio no lado direito da boca do paciente, deslocando a língua para a esquerda.
8. Examinar a glote e:
   - Utilizando lâmina curva, a extremidade distal da mesma deve avançar até a valécula quando então todo conjunto do laringoscópio será tracionado para cima, sem alavanca. Este movimento levantará a epiglote expondo as cordas vocais.
   - Utilizando lâmina reta, a extremidade distal da mesma deve avançar diretamente até a epiglote que será levantada pela lâmina, sem alavanca, expondo as cordas vocais.
9. Inserir delicadamente o tubo na traquéia sem aplicar pressão sobre os dentes e as partes moles da boca.
10. Após a intubação, infle o manguito, cuidadosamente com o auxílio de cufômetro, encaixando-a na válvula, sem forçá-la para que não haja danos no balão piloto e na válvula, usando o mínimo de volume (ml) de ar para fornecer uma vedação traqueal efetiva.
12. Auscultar o tórax e o abdome com estetoscópio para conferir a posição do tubo. Se o som apresentar-se diminuído, é necessário ajustar o tubo.
13. Fixar o tubo. Se o paciente for transportado, a posição do tubo deve ser reavaliada. Se a intubação endotraqueal não for conseguida num prazo de 30 segundos, ou no tempo que o médico que executa o procedimento consegue manter-se sem respirar, interromper a tentativa e ventilar o paciente com ambu e máscara antes de tentar novamente.

- A colocação do tubo traqueal pode ser confirmada pela visualização da posição da ponta do tubo por radiografia, broncofibroscopia, ascultação pulmonar.
- O paciente deve ser monitorado, por todo o tempo que estiver intubado
- Técnicas de aspiração de secreções devem ser aplicadas para que não se formem rolhas de secreção que possam obstruir

a passagem do ar.

• A re-insuflação periódica, em períodos de aproximadamente 12 em 12 horas, deve ser realizada, para que se mantenha o cuff com ar, uma vez que o mesmo possa se dissipar e esvaziar o balão ao longo de sua utilização.

• Nunca insuflar o balão com a capacidade maior do que a determinada pelo fabricante. Caso não esteja havendo uma vedação perfeita, substitua o tubo por um calibre maior.

Atenção: Após intubar, DEVE SE OBSERVAR A QUANTIDADE DE AR NECESSÁRIA, PARA ATINGIR UMA PRESSÃO DE 2.0kPa, ou em torno de 25 à 30 mmH2O. Pressões acima destes valores podem causar danos na traqueia do paciente, deformar ou estourar o cuff. A monitoração da pressão intra cuff deve ser monitorada através de um cufômetro em intervalos não mais que a cada 6 horas. Ao encaixar o CUFÔMETRO NA VÁLVULA, faça-o com leveza, para que a mesma não se danifique e impeça a retirada do Cufômetro.

Fls 6577
Proc. Nº 023/2023
Ass

Conservação, Armazenamento e Transporte:

• O produto deve ser armazenado em local limpo, fresco e escuro. Protegido do calor excessivo e da luz.

• Os Tubos Endotraqueais, de uso único, são embalados em embalagens não reutilizáveis, de forma que estão estéreis no momento de sua comercialização e que mantêm esta qualidade nas condições previstas de armazenamento e transporte, até que a embalagem protetora que garante a esterilidade seja violada ou aberta.

• Os tubos traqueais devem ser transportados de forma a impedir qualquer dano ou alteração com relação às condições de recebimento destas e de sua embalagem.

• Não pisar ou apoiar qualquer objeto nas caixas para não danificar a embalagem e evitar a contaminação ou danos no produto consequente disso.

Advertência/Precaução:

• Leia as instruções antes do uso.

• Este produto deve ser usado apenas por um profissional legalmente habilitado e qualificado.

• Checar previamente a integridade da embalagem e do produto antes de usar e também a data de validade.

• Realizar os testes iniciais que possam verificar a integridade do balão, válvula, conector e tubo.

• O produto é estéril, não pirogênico e atóxico se a embalagem não for aberta ou danificada.

• Nunca intubar ou extubar o paciente sem que o balão esteja completamente vazio.

• Evite uma introdução demasiadamente profunda do tubo.

• O correto posicionamento do tubo deve ser continuamente verificado, pois existe a possibilidade de deslocação do tubo com alterações do posicionamento do paciente.

• O tubo deve ser adequadamente fixado, depois que houver certeza de que se encontra na posição correta. Caso o paciente tenha que ser removido, deve-se reavaliar o posicionamento do tubo, para certificar-se que está correto.

• É um produto de uso único, sendo desprezado após o uso. Produto não reciclável, limpável ou re-esterilizável.

• Utilize o produto imediatamente após a abertura da embalagem.

• Ao manipular, utilize técnicas assépticas rigorosas no manuseio.

• Todos os dispositivos médicos têm um risco inerente. Entretanto, estes riscos podem ser minimizados utilizando-se materiais de alta estabilidade que sejam não-tóxicos e biocompatíveis.

• Este produto de utilização única. Nunca deve ser reutilizado.

Validade:

5 anos

Contraindicação:

Em pacientes com obstruções ou estenoses nos brônquios.

Importado e Distribuído:

Labor Import Com. Imp. Exp. Ltda
Rua Padre Damaso, 165, 173 e 187 - CEP: 06016-010 - Osasco - SP
CNPJ: 01.005.728/0001-79
Filial: CNPJ: 01.005.728/0011-40
SAC: 0800 6658007
Resp. Tecnica: Luciana J. Lanzillo - CRF: 41067
Fabricante:
Well Lead Medical Instruments Co.,Ltd
C-4 Jinhu Industrial Estate – Hualong, Panyu, Guangdong/China

Labor Import © - Todos direitos reservados.
CNPJ: 01.005.728/0001-79 | Inscrição Estadual: 492.315.879.112 | Sede: Rua Padre Damaso,165, 173, 187 | Osasco - SP | CEP: 06016-010 | Fone/SAC: (11) 3652-2525

Fls 6578
Proc. Nº 023/2023
Ass

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

CIMED

Fls 6579
Proc. Nº 023/2023
Ass

LORATADINA
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Comprimido
10 mg

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

CIMED

Fls 6580
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

loratadina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO:
Comprimido de 10 mg em embalagem com 12 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
loratadina ..... 10 mg
Excipientes* q.s.p.:.....1 comprimido
* lactose monoidratada, amido e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos: rinite alérgica sazonal
Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg
A eficácia da loratadina em pacientes com rinite alérgica sazonal foi avaliada em um estudo multicêntrico de determinação de dose e em vários estudos multicêntricos de eficácia/segurança.
No estudo randomizado e duplo-cego de determinação da dose, os pacientes com rinite alérgica sazonal receberam 10, 20 ou 40 mg de loratadina uma vez por dia (1x/dia) durante 14 dias[3]. Embora os efeitos terapêuticos dos três esquemas de dosagem não tenham sido estatisticamente diferentes entre si, cada um deles foi significantemente mais eficiente que o placebo na redução dos sinais e sintomas da rinite alérgica ($p < 0,04$).
Em outros dois estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos de grande porte, a eficácia da loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo[4, 5]. No primeiro desses estudos, a loratadina e a clemastina administradas por via oral na dose de 10 mg 1x/dia e 1 mg 2x/dia, respectivamente, durante 14 dias, foram significantemente mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de rinite alérgica durante todo o estudo ($p < 0,01$)[4]. Além disso, ao final do período do estudo, a melhora dos sintomas dos pacientes tratados com a loratadina foi maior que aquela dos pacientes tratados com a clemastina, e significantemente maior que aquela dos pacientes que receberam o placebo ($p < 0,01$).
O segundo estudo multicêntrico de 14 dias comparou a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo[5]. A análise de endpoint mostrou que a redução média no escore de sintomas de pacientes tratados com a loratadina foi significantemente maior que aquela dos pacientes tratados com o placebo ($p = 0,03$). Isso é especialmente digno de nota já que a redução dos sintomas não foi significantemente diferente entre os grupos tratados com terfenadina e placebo. Além do mais, embora a loratadina e a terfenadina tenham sido mais eficazes que o placebo em melhorar os espirros, o prurido nasal e o prurido/queimação nos olhos, a loratadina, mas não a terfenadina, foi significantemente mais eficaz que o placebo no alívio da secreção nasal ($p \leq 0,02$).
Em outros três estudos comparativos, duplo-cegos e multicêntricos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a mequitazina 5 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia e clemastina 1 mg 2x/dia[6, 7]. Os resultados desses estudos clínicos corroboraram com os achados anteriores por terem demonstrado que a loratadina foi tão eficaz quanto os agentes comparativos ativos e mais eficaz que o placebo no tratamento de pacientes com rinite alérgica sazonal.
Essas investigações clínicas demonstram com clareza que a administração de loratadina uma vez por dia reduz eficazmente os sintomas da rinite alérgica sazonal e é tão eficaz quanto outros agentes anti-histamínicos comparativos que exigem uma administração duas vezes por dia.
Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 40 mg

Em oito estudos multicêntricos e duplo-cegos, um esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia foi utilizado para avaliar adicionalmente a eficácia da loratadina em relação à clemastina 1 mg 2x/dia, terfenadina 60 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia, mequitazina 5 mg 2x/dia e ao placebo[8-12, 28-30].
Além disso, um desses estudos comparou a eficácia da loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia[8]. Os resultados desses estudos indicaram que a loratadina na dose de 40 mg 1x/dia foi tão eficaz quanto outros agentes comparativos ativos e foi significantemente mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas da rinite alérgica sazonal ($p \leq 0,01$). Além do mais, a eficácia da loratadina em um esquema de dosagem de 20 mg 2x/dia não foi significantemente diferente daquela do esquema de 40 mg 1x/dia. De fato, a comparação da melhora alcançada com o esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia e 10 mg 1x/dia sugere que ambas as dosagens devem produzir efeitos clínicos semelhantes, confirmando, portanto, a ausência de uma dose-resposta significante observada no estudo de determinação da dose.
O início de ação nos pacientes tratados com a loratadina nas doses de 10 mg e 40 mg 1x/dia foi comparado com astemizol 10 mg 1x/dia ou placebo4, [12]. Em ambos os esquemas de dosagem, 10 e 40 mg 1x/dia, os pacientes tratados com a loratadina apresentaram um alívio dos sintomas significantemente mais cedo que aqueles tratados com astemizol ou placebo ($p < 0,01$). Um alívio parcial dos sintomas nos pacientes tratados com a loratadina foi observado no prazo de quatro horas após o primeiro tratamento.
Rinite alérgica perene
Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com rinite alérgica perene foi avaliada em várias investigações clínicas duplo-cegas e multicêntricas[13-17].
Em dois estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo[13, 14]. Os resultados de um dos estudos demonstraram reduções comparáveis nos escores dos sintomas totais nos grupos da loratadina e terfenadina[13]. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significantemente maiores que no grupo do placebo ($p \leq 0,04$). Na análise de endpoint, as reduções nos escores dos sintomas totais fora de 51%, 48% e 19% nos grupos da loratadina, terfenadina e placebo, respectivamente.
No segundo estudo, as reduções em relação ao período basal nos escores médios dos sintomas totais para o grupo de tratamento com a loratadina também foram comparáveis àquelas no grupo da terfenadina e clinicamente significativos, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo do placebo[14]. As reduções nos escores médios dos sintomas totais durante todo o estudo variaram de 51% a 65% no grupo da terfenadina e de 44% a 58% no grupo tratado com o placebo.

Em outros três estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia, clemastina 1 mg 2x/dia ou placebo para um curso terapêutico de três a seis meses[15-17]. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significantemente diferentes nem entre si, nem em relação ao placebo[15,16]. Essa falta de significância foi atribuída a uma elevada resposta do placebo em relação aos tratamentos ativos. Mesmo sem sazonalidade, existem alterações frequentes na prevalência de alérgenos que causam a rinite perene e, portanto, uma alta resposta do placebo poderia ser esperada e representa a remissão dos sintomas por causa da variabilidade da fonte de alérgenos.
O terceiro estudo foi desenhado com um número maior de pacientes que receberam loratadina, com a finalidade de obter dados adicionais de segurança por longo prazo[17]. A loratadina 10 mg 1x/dia ou clemastina 1 mg 2x/dia foi administrada em pacientes durante seis meses. Os efeitos do tratamento foram estatisticamente comparados com os valores basais.
Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a clemastina foram comparáveis e reduziram significantemente os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais ($p \leq 0,001$).
Em termos globais, os resultados dessas investigações indicam que a administração uma vez por dia de 10 mg de loratadina é significantemente mais eficaz que o placebo e comparável à terfenadina e à clemastina, administradas duas vezes por dia, no alívio dos sintomas de rinite alérgica perene.

Fls: 6581
Proc. Nº 023/2023
Ass

Urticária crônica e outras dermatoses alérgicas
Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com urticária idiopática crônica e outras afecções dermatológicas alérgicas foi avaliada durante até 28 dias em estudos clínicos multicêntricos e duplo-cegos[18-21].
Em um desses estudos, 10 mg de loratadina 1x/dia foi significantemente mais eficaz que o placebo, conforme indicado pela melhora nos escores dos sintomas totais, nos pacientes com urticária crônica ($p < 0,01$). Esses resultados foram substanciados pela avaliação feita pelos médicos, que também revelou que os comprimidos de loratadina eram significantemente mais eficazes que o placebo ($p < 0,01$)[18].
Em outro estudo, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo em pacientes com urticária crônica. No 7º dia, a melhora nos escores dos sintomas foi maior para os grupos de tratamento com a loratadina (50%) e terfenadina (30%) que para o grupo tratado com placebo (12%). Na análise de endpoint, as reduções médias nos escores dos sintomas nos pacientes tratados com loratadina e com terfenadina, de 55% e 37% respectivamente, foram significantemente maiores que nos pacientes tratados com placebo, 18% ($p < 0,01$)[19].
Em um terceiro estudo comparativo em pacientes com urticária crônica, as reduções médias nos escores dos sintomas totais para loratadina e terfenadina variaram aproximadamente de 50% a 55%, tanto no 7º dia quanto no endpoint[20].
Em mais um outro estudo clínico, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com aquela da terfenadina 60 mg 2x/dia em pacientes com transtornos cutâneos alérgicos crônicos. Ambos os agentes terapêuticos apresentaram eficácia comparável e reduziram significantemente os escores dos sintomas em relação aos escores basais ($p < 0,01$)[21].
Os resultados desses estudos clínicos demonstram que a administração 1x/dia de loratadina alivia eficazmente os sinais e sintomas de urticária crônica e outras dermatoses alérgicas crônicas. Além disso, uma única dose 1x/dia de loratadina é tão eficaz quanto a terfenadina, que exige administração 2x/dia.
Estudos clínicos pediátricos: rinite alérgica sazonal e transtornos cutâneos alérgicos crônicos

A eficácia da loratadina em uma formulação xarope foi avaliada em crianças com rinite alérgica sazonal ou com transtornos cutâneos alérgicos crônicos[22-27].
Um estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias em pacientes com 3 a 6 anos de idade comparou a eficácia da loratadina xarope a terfenadina em suspensão. Os pacientes tratados com loratadina foram designados de acordo com o peso corporal a receber 5 ou 10 mg 1x/dia. Todos os pacientes no grupo de tratamento com a terfenadina receberam 15 mg 2x/dia[22]. Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significantemente ($p < 0,05$) os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais em todas as visitas de avaliação. Além disso, no endpoint, não houve diferenças significantes entre os grupos de tratamento comparativo. As reduções nos escores médios dos sintomas totais para os dois grupos de tratamento foram de 73%.
Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com loratadina e terfenadina exibiram uma resposta favorável ao tratamento. Durante o curso do estudo o número de pacientes com resposta terapêutica boa ou excelente aumentou nos dois grupos de tratamento. No endpoint, 82% e 60% dos pacientes tratados com loratadina e terfenadina, respectivamente, apresentaram uma resposta boa ou excelente ao tratamento.
Em outro estudo de 14 dias, a eficácia da loratadina xarope foi comparada com a do maleato de clorfeniramina xarope ou placebo em crianças de 6 a 12 anos de idade com rinite alérgica sazonal[23]. Os pacientes foram designados de acordo com o peso corporal a receber loratadina nas doses de 5 ou 10 mg 1x/dia, maleato de clorfeniramina nas doses de 2 ou 4 mg três vezes por dia (3x/dia) ou placebo. Depois de três dias de tratamento, as reduções nos escores médios dos sintomas em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram significantemente maiores ($p \leq 0,05$) que no grupo placebo. As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram significantemente diferentes. No endpoint, as reduções em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram numericamente maiores, mas não significantemente diferentes ($p > 0,05$) daquelas do grupo do placebo. Novamente, os tratamentos ativos não foram estatisticamente diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a uma maior resposta do placebo no endpoint. As diminuições em relação aos valores basais nos escores médios dos sintomas no endpoint foram de 27%, 30% e 24% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.
A avaliação feita pelo médico indicou que no 4º dia os pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina apresentaram uma resposta terapêutica mais favorável que os que receberam placebo. Nesse ponto de avaliação, 21% e 25% dos pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina, respectivamente, demonstraram uma boa ou excelente resposta ao tratamento, em comparação com 11% dos pacientes tratados com placebo. No endpoint, 31% dos pacientes tratados com loratadina, 36% daqueles tratados com maleato de clorfeniramina e 28% dos pacientes que receberam placebo apresentaram uma boa ou excelente resposta ao tratamento. Uma vez mais, a falta de significância nos resultados não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a um aumento considerável na resposta do placebo.
Um terceiro estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias também comparou a eficácia da loratadina xarope, maleato de clorfeniramina xarope e placebo nos pacientes com 6 a 12 anos de idade[24]. A dose, calculada de acordo com o peso corporal, foi de 5 ou 10 mg 1x/dia de loratadina, 2 ou 4 mg 3x/dia de clorfeniramina ou placebo. Por causa das diferenças no desenho do estudo, a gravidade dos sintomas exigida para a inclusão foi menor que aquela exigida para outros estudos clínicos. Consequentemente, os escores dos sintomas basais para os pacientes neste estudo foram relativamente baixos em comparação com os de outros estudos clínicos.
De uma maneira geral, os dois tratamentos ativos foram numericamente superiores ao placebo na redução dos sinais e sintomas de rinite alérgica sazonal. Na maioria dos casos, nem os resultados da loratadina nem da clorfeniramina foram estatisticamente diferentes daqueles do placebo, nem diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo é atribuída a uma alta resposta ao placebo durante todo o estudo e aos baixos escores dos sintomas no período basal. No endpoint, as reduções nos escores médios dos sintomas foram de 36%, 41% e 30% nos grupos de tratamento da loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.
Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com a loratadina e clorfeniramina revelaram uma resposta mais favorável ao tratamento que aqueles que receberam placebo. No endpoint, 49% dos pacientes tratados com loratadina e 53% daqueles tratados com clorfeniramina apresentaram boa ou excelente resposta em comparação com 34% dos pacientes que receberam o placebo.

Foi realizada uma análise adicional para pacientes que tinham sido incluídos no estudo com sintomas mais graves (um maior escore de sintomas totais no período basal). Essa análise produziu resultados mais tipicamente observados com a loratadina e clorfeniramina em adultos. Nesse subgrupo de pacientes, ambos os tratamentos ativos foram mais eficazes que o placebo. No endpoint, a redução nos escores dos sintomas foi de 53%, 39% e 34% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.

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

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

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

Avaliação de segurança

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

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

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

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

Perfil de segurança com esquema de dosagem de 10 mg:

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

Referências bibliográficas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6582
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Fls 6583
Proc. Nº 023/2023
Ass

17 - Berkowitz, R.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C85-060).
18 - Bernstein, D.I. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985.(C86-044).
19 - Paul, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-216, I85-219).
20 - Herbert, J. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-310).
21 - Saraceno, E.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985.(I85-115).
22 - Molkhou, P. et al: Efficacy and Safety of Loratadine Syrup vs. Terfenadine Suspension in Seasonal Allergic Rhinitis Patients Three to Six Years of Age. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-228).
23 - Dockhorn, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth,N.J., 1990. (C88-005).
24 - Buckley, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J.,1990. (C87-047).
25 - Stringa, S. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Two to Six Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth,N.J., 1990. (I87-109).
26 - Vareltzides, A. et al: Single-Blind Study of the Efficacy and Safety of Loratadine Pediatric Syrup (5 and 10mg OD) vs. Terfenadine in Chronic Allergic Skin Disease Patients Six to 12 Years Old. Schering-PloughCorporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-227).
27 - Martin, J.P.: Randomized, Parallel-Group Comparison of the Efficacy and Safety of Loratadine in Patients Three to 12 Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, ClinicalResearch Division, Kenilworth, N.J., 1990. (M87-768A).
28 – Kunkel, G. et al: Sutdy of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I884-232).
29 – Bruttmann, G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-212/I85-206).
30 – Etholm, B. et al: Study of the Effect of SCH 29851 in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-218).
31 – Hannigan, J.J. et al: Rising Single Dose Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C82-104).
32 – Herron, J.M. and Kisicki, J.C.: Long-Term Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Male Volunteers, 1985, Schering- Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C85-003).
33 – Loratadine IB 2015
34 – US NDA 19658 and supplements 1986a

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

LORATADINA é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, com atividade seletiva e antagônica nos receptores H1 periféricos.
LORATADINA é rapidamente absorvido no tubo digestivo, após a ingestão oral e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. A loratadina e DL (descarboetoxiloratadina) tem concentrações plasmáticas máximas (Tmax) entre 1 a 1,5 horas e 1,5 a 3,7 horas após a administração, respectivamente e a meia vida de loratadina é de 17 a 24 horas. Em indivíduos normais, a meia vida de distribuição plasmática de loratadina e do metabólito ativo são de 1 e 2 horas, respectivamente. A loratadina é metabolizada no fígado, de forma intensa, em descarboetoxiloratadina, que é o metabólito ativo. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 97% a 99%, e a do metabólito ativo é de 73% a 76%.
A insuficiência renal não modifica de forma significativa a farmacocinética de LORATADINA.
Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos; a dose de LORATADINA deve ser diminuída. Nos pacientes idosos, não há necessidade de alteração da dose, pois os parâmetros farmacocinéticos não se modificam de forma significativa.

Estudos de farmacologia clínica

Supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina

A atividade anti-histamínica e o perfil de dose-resposta da loratadina foram avaliados em estudos de farmacologia clínica utilizando um modelo de supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina.
Dois estudos randomizados e cegos avaliaram os efeitos de supressão de pápulas da loratadina em doses orais únicas que variaram de 10 a 160 mg. Nessas doses, a loratadina demonstrou um rápido início de ação; a supressão das pápulas ocorreu em um prazo de uma hora do tratamento. Além disso, todas as doses foram significantemente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas cutâneas induzidas pela histamina ($p = 0,001$).
Em um terceiro estudo randomizado e duplo-cego, os efeitos supressores da loratadina sobre a formação de pápulas induzidas pela histamina foram medidos em doses que variaram de 10 a 40 mg administradas por via oral, duas vezes por dia (2x/dia) durante 28 dias. A supressão de pápulas foi observada em um prazo de duas horas após a primeira dose de cada tratamento e permaneceu constante durante todo o período de estudo (28 dias). Além disso, todos os três esquemas de dosagem foram significantemente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas ($p < 0,05$); os efeitos de supressão estavam relacionados à dose.
Um estudo randomizado, cruzado tridirecional em pacientes pediátricos comparou a atividade da loratadina xarope, terfenadina suspensão e placebo na redução de pápulas e eritemas induzidos pela histamina. Nesse estudo, doses únicas de 10 mg de loratadina xarope e de 60 mg de terfenadina suspensão foram comparáveis na redução das pápulas e eritemas induzidos pela histamina e ambos os tratamentos foram significantemente mais eficazes que o placebo.

Farmacocinética clínica

No ser humano, a disposição farmacocinética e metabólica da loratadina com 3H e 14C foi investigada em voluntários normais saudáveis, após doses orais únicas. O perfil farmacocinético da loratadina e do seu metabólito ativo (porém menos relevante), a descarboetoxiloratadina, foram avaliados após doses únicas e múltiplas administradas em voluntários saudáveis, voluntários geriátricos saudáveis e em voluntários com comprometimento renal ou hepático. Além disso, foram determinadas as proporcionalidades de dose, biodisponibilidade, extensão da excreção em leite de mulheres em lactação, efeito da alimentação sobre a absorção e a ligação da loratadina às proteínas plasmáticas.
A via metabólica da loratadina no ser humano é qualitativamente semelhante àquela nos animais. Após uma administração oral, a loratadina é bem absorvida e quase totalmente metabolizada.

Em indivíduos adultos normais, as meias-vidas médias de eliminação foram de 8,4 horas (variando de 3 a 20 horas) para a loratadina e de 28 horas (variando de 8,8 a 92 horas) para a descarboetoxiloratadina, o principal metabólito ativo. Em quase todos os pacientes, a exposição (AUC) ao metabólito foi maior que ao composto original.
Aproximadamente 40% da dose são excretados na urina e 42% nas fezes durante um período de 10 dias e principalmente na forma de metabólitos conjugados. Aproximadamente 27% da dose são eliminados na urina durante as primeiras 24 horas.
Os resultados dos estudos de ligação a proteínas plasmáticas revelaram que a loratadina está altamente ligada às proteínas plasmáticas humanas (97% a 99%); a descarboetoxiloratadina está moderadamente ligada (73% a 76%).
Em indivíduos idosos (66 a 78 anos de idade) a AUC e o pico dos níveis plasmáticos (Cmáx) da loratadina e do seu metabólito foram aproximadamente 50% maiores que nos indivíduos mais jovens.
Em pacientes com comprometimento renal crônico (depuração de creatinina menor que 30 mL/min), tanto a AUC quanto o pico dos níveis plasmáticos (Cmáx) aumentaram em média aproximadamente 73% para a loratadina e 120% para o metabólito, em comparação com as AUCs e os picos de níveis plasmáticos (Cmáx) de pacientes com função renal normal. As meias-vidas médias de eliminação da loratadina (7,6 horas) e do seu metabólito (23,9 horas) não foram significantemente diferentes daquelas observadas em indivíduos normais. A hemodiálise não apresenta efeito sobre a farmacocinética da loratadina ou de seu metabólito em indivíduos com comprometimento renal crônico.
Em pacientes com doença hepática alcoólica crônica a AUC e o pico dos níveis plasmáticos (Cmáx) da loratadina foram o dobro, ao passo que o perfil farmacocinético do metabólito ativo não foi significantemente alterado em relação àquele de pacientes com função hepática normal. As meias-vidas de eliminação da loratadina e do seu metabólito foram de 24 horas e 37 horas, respectivamente, e aumentaram com a maior gravidade da doença hepática.
No ser humano, o parâmetro de biodisponibilidade da loratadina e descarboetoxiloratadina é proporcional à dose. Os estudos de biodisponibilidade demonstraram a bioequivalência da loratadina administrada por via oral em forma de cápsula, comprimido, suspensão, solução e xarope.
A ingestão concomitante de alimento com a loratadina pode retardar ligeiramente a absorção (em aproximadamente uma hora), mas sem afetar significantemente a AUC. Do mesmo modo, o efeito clínico não é significantemente influenciado.
A loratadina e a descarboetoxiloratadina são eliminadas no leite de mulheres em lactação, com as concentrações sendo semelhantes às plasmáticas. Cerca de 48 horas após a administração, somente 0,029% da dose de loratadina é eliminada no leite na forma de descarboetoxiloratadina e loratadina sem alteração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Pacientes com hepatopatia grave devem iniciar o tratamento com doses baixas de LORATADINA, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de loratadina; uma dose inicial de 10 mg em adultos e crianças com peso acima de 30 Kg em dias alternados é recomendada.
Uso durante a gravidez e lactação
Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Não está estabelecido se o uso de LORATADINA pode acarretar riscos durante a gravidez ou lactação.
Apesar dos dados de exposição limitados dentro do programa de ensaios clínicos, uma grande quantidade de dados sobre mulheres grávidas (em mais de 1000 desfechos expostos) indica ausência de malformação, toxicidade fetal/neonatal de loratadina. Estudos em animais não indicam, direta ou indiretamente, efeitos nocivos no que diz respeito a toxicidade reprodutiva. Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de loratadina durante a gravidez.
Considerando que a loratadina é excretada no leite materno e devido ao aumento de risco do uso de anti-histamínicos por crianças, particularmente por recém-nascidos e prematuros, deve-se optar ou pela descontinuação da amamentação ou pela interrupção do uso do produto.
Não há dados disponíveis sobre fertilidade masculina e feminina.
Pacientes idosos
Nos pacientes idosos não há necessidade de alteração de dose, pois não ocorrem alterações da metabolização decorrente da idade.
Devem-se seguir as mesmas orientações dadas aos demais adultos.
Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou usar máquinas.
Em ensaios clínicos, a loratadina não teve influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.
LORATADINA não contém corantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando administrado concomitantemente com álcool, LORATADINA não exerce efeitos potencializadores, como foi demonstrado por avaliações em estudos de desempenho psicomotor.
Aumento das concentrações plasmáticas de loratadina tem sido relatado em estudos clínicos controlados, após o uso concomitante com cetoconazol, eritromicina (inibidores da CYP3A4) ou cimetidina (inibidores da CYP3A4 e CYP2D6), porém, sem alterações clinicamente significativas (incluindo eletrocardiográficas). Outros medicamentos conhecidamente inibidores do metabolismo hepático devem ser coadministrados com cautela, até que estudos definitivos de interação possam ser completados.
Alterações em exames laboratoriais
O tratamento com anti-histamínicos deverá ser suspenso aproximadamente 48 horas antes de se efetuar qualquer tipo de prova cutânea, já que podem impedir ou diminuir as reações que, de outro modo, seriam positivas e, portanto, indicativas de reatividade dérmica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Os comprimidos de loratadina são brancos, circulares, planos, com vinco unilateral, homogêneos na cor e isentos de material estranho.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e crianças acima de 12 anos ou com peso corporal acima de 30 kg: um comprimido de LORATADINA (10 mg) uma vez por dia. Não administrar mais de 1 comprimido em 24 horas.

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

CIMED

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

LORATADINA não apresenta propriedades sedativas clinicamente significativas quando utilizado na dose recomendada de 10 mg diários.
As reações adversas relatadas comumente incluem fadiga, cefaleia, sonolência, boca seca, transtornos gastrintestinais como náuseas e gastrite e também manifestações alérgicas cutâneas (exantema ou rash).
Durante a comercialização de LORATADINA comprimidos, foram relatadas raramente as seguintes reações adversas: alopecia, anafilaxia (incluindo angioedema), função hepática alterada, taquicardia, palpitações, tontura e convulsão.
Da mesma forma, a incidência de reações adversas com LORADTAINA xarope tem sido comparável à do placebo. Em estudos clínicos pediátricos controlados, a incidência de cefaleia, sedação, nervosismo, relacionada ao tratamento, foi similar à do placebo, além do que tais eventos foram raramente relatados.

Fls 6585
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

10. SUPERDOSE

A ingestão de loratadina acima da dose recomendada aumenta os riscos de sintomas anticolinérgicos.
Sonolência, taquicardia e cefaleia têm sido relatadas com doses excessivas. Uma única ingestão de 160 mg de loratadina não produziu efeitos adversos. Em caso de superdose, o tratamento, que deverá ser imediatamente iniciado, é sintomático e coadjuvante.
Tratamento – O paciente deverá ser induzido ao vômito, ainda que tenha ocorrido emese espontânea. O vômito induzido farmacologicamente pela administração de xarope de ipecacuanha é o método preferido.
Entretanto, não deverão ser induzidos ao vômito pacientes com diminuição do nível de consciência. A ação da ipecacuanha é facilitada com atividade física e administração de 240 a 360 mililitros de água. Caso não ocorra emese nos 15 minutos seguintes à administração de ipecacuanha, a dose deverá ser repetida. Deverão ser tomadas precauções contra a aspiração, principalmente em crianças. Após a emese, pode-se tentar evitar a absorção do restante do fármaco que ainda estiver no estômago, com a ajuda de carvão ativado administrado sob a forma de suspensão em água. Caso o vômito não tenha sido obtido, ou esteja contraindicado, deverá ser realizada lavagem gástrica. Neste caso o agente preferido em crianças é a solução salina fisiológica. Em adultos, poderá ser usada água corrente; entretanto, antes de proceder-se à instilação seguinte, deverá ser retirado o maior volume possível do líquido já administrado. Os agentes catárticos salinos atraem água para os intestinos por osmose e, portanto, podem ser valiosos por sua ação diluente rápida do conteúdo intestinal. A loratadina não é significativamente depurada por hemodiálise e não se sabe se é eliminada por diálise peritoneal. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deve permanecer sob observação clínica.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº. 1.4381.0240
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra - CRF-MG nº 10.883

Fabricado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Pouso Alegre - MG

Registrado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação – São Paulo – SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07
SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESPARACENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

Indústria Brasileira
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)
0800 704 46 47 www.cimedremedios.com.br

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

CIMED

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° do expediente	Assunto	Data do Expediente	N° do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2019	2520579190	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/10/2019	2520579190	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/10/2019	Inclusão inicial de texto de bula.	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 6 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 10 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 15 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 120 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 200 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 240 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 360 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 480 10 MG COM CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 500 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 6 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 120 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 200 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 240 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 480 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500

Fls 6586
Proc. Nº 023/2023
Ass

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

CIMED

24/10/2019	2578779199	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/10/2019	2578779199	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/10/2019	Dizeres legais (apresentação apenas comercializadas)	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12
06/11/2020	3897807205	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2020	3897807205	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2020	9. Reações adversas – alteração da frase "Em casos de eventos adversos, nofique pelo Sistema VigiMed, disponivel no Portal da Anvisa.".	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12
24/11/2021	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/11/2021	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/11/2021	Dizeres legais	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12

Fls. 6587
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

Fls 6588
Proc. Nº 023/2023
Ass

BRONQTRAT
(Cloridrato de ambroxol)

Natulab Laboratório S.A

Xarope adulto 6mg/mL
Xarope pediátrico 3mg/mL

Fls 6589
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

BRONQTRAT
cloridrato de ambroxol

FORMA FARMACÊUTICA
Xarope

APRESENTAÇÕES

BRONQTRAT:
Xarope adulto de 30mg/5mL:
Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar com 100 e 120 mL, acompanhados de 50 copos-medida.
USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

BRONQTRAT INFANTIL:
Xarope pediátrico de 15mg/5mL:
Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar com 100 e 120 mL, acompanhados de 50 copos-medida.
USO ORAL
USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
BRONQTRAT:
Xarope adulto: cada 5mL contêm 30 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 27,4 mg de ambroxol. Cada mL contém 6 mg de cloridrato de ambroxol.
Excipientes: glicerina, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, essência de limão, aroma de menta, álcool etílico, sacarose e água purificada.

BRONQTRAT INFANTIL:
Xarope pediátrico: cada 5mL contêm 15 mg de cloridrato de ambroxol, correspondentes a 13,7 mg de ambroxol. Cada mL contém 3 mg de cloridrato de ambroxol.
Excipientes: carmelose sódica, sorbitol, glicerol, benzoato de sódio, aroma de framboesa, propilenoglicol, ácido tartárico e água purificada.

1. INDICAÇÕES
BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL são indicados para a terapia secretolítica e expectorante nas afecções broncopulmonares agudas e crônicas associadas à secreção mucosa anormal e transtornos do transporte mucoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em avaliação da prevenção de recorrência de bronquite ao longo de 12 meses, ambroxol (118 pacientes) manteve a prevenção em 63%, dos pacientes mais graves, em comparação com 38% dos pacientes que receberam placebo (123 pacientes). Esta diferença foi estatisticamente significante (p=0,038). Os eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento foram relatados por 8,5% dos pacientes com ambroxol e 9,8% dos pacientes com placebo. [1]

Fls 590
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

1. Bensi G Efficacy of twelve-month therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with chronic bronchitis: double-blind, randomized, multicenter placebo controlled study (the AMETHIST trial). Chest 112 (3) (Suppl), 22S (1997)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Em estudos pré-clínicos, o cloridrato de ambroxol, princípio ativo do BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL, demonstrou aumentar a secreção das vias respiratórias, o que potencializa a produção de surfactante pulmonar e estimula a atividade ciliar. Estas ações resultam na melhora do fluxo e do transporte de muco (depuração ou *clearance* mucociliar). A melhora da depuração mucociliar foi demonstrada em estudos farmacológicos clínicos. O aumento da secreção fluida e da depuração mucociliar facilita a expectoração e alivia a tosse.

Observou-se um efeito anestésico local do cloridrato de ambroxol em modelo de olho do coelho que pode ser explicado pelas propriedades bloqueadoras do canal de sódio. Demonstrou-se "in vitro" que o cloridrato de ambroxol bloqueia os canais neuronais clonados de sódio; a ligação foi reversível e dependente da concentração. A liberação de citocina sanguínea, assim como das células mononucleares e polimorfonucleares ligadas ao tecido, foi significativamente reduzida "in vitro" pelo cloridrato de ambroxol. Em estudos clínicos em pacientes com dor de garganta, foram reduzidos significantemente a dor e o rubor faríngeos. Estas propriedades farmacológicas estão em conformidade com a observação em estudos clínicos anteriores de eficácia do cloridrato de ambroxol no tratamento de sintomas do trato respiratório superior, nos quais o cloridrato de ambroxol conduziu ao rápido alívio da dor e do desconforto relacionado à dor na região dos ouvidos-nariz-traqueia após inalação. Todas estas propriedades farmacológicas combinadas facultam as formas de ação de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope. Primeiro, aliviando a irritação e o desconforto da mucosa inflamada da garganta, graças aos efeitos hidratante e anestésico locais promovidos pela constituição do xarope. Em seguida, BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope atua sobre os brônquios exercendo seu principal benefício - facilitando a expectoração do muco e aliviando a tosse produtiva, protegendo do acúmulo de muco e contribuindo para a recuperação do paciente. Após administração de cloridrato de ambroxol as concentrações de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina) nas secreções broncopulmonares e no catarro aumentaram. O início de ação de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope ocorre em até 2 horas após o uso.

Farmacocinética

Absorção

A absorção das formas orais de cloridrato de ambroxol de liberação imediata é rápida e completa, com linearidade de doses dentro dos limites terapêuticos. A concentração plasmática máxima é alcançada em 1 a 2,5 horas após a administração oral da formulação de liberação imediata e após uma mediana de 6,5 horas para formulação de liberação controlada.

Fls 6591
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

Distribuição
A distribuição do cloridrato de ambroxol do sangue até o tecido é rápida e acentuada, sendo a maior concentração da substância ativa encontrada nos pulmões. O volume de distribuição após administração oral foi estimado em 552 litros.
Dentro das faixas terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas encontrada foi de aproximadamente 90%.

Metabolismo e Eliminação
Em torno de 30% de uma dose oral administrada é eliminada pelo metabolismo de primeira passagem hepática.
O cloridrato de ambroxol é metabolizado fundamentalmente no fígado, por glicuronidação e clivagem para ácido dibromantranílico (cerca de 10% da dose), além de alguns metabólitos menos importantes.
Estudos em microssomas hepáticos humanos demonstram que a CYP3A4 é responsável pela metabolização do cloridrato de ambroxol para ácido dibromantranílico. Dentro de 3 dias após a administração oral, cerca de 6% da dose é encontrada na forma livre, enquanto cerca de 26% da dose é recuperada na forma conjugada na urina.
O cloridrato de ambroxol é eliminado com uma meia-vida terminal de eliminação de aproximadamente 10 horas. A depuração total está em torno de 660 mL/min, sendo a depuração renal responsável por cerca de 8% da depuração total. Estima-se que a quantidade da dose excretada na urina após 5 dias representa cerca de 83% da dose total (radioatividade).

Farmacocinética em populações especiais
Em pacientes com disfunção hepática, a eliminação do cloridrato de ambroxol está diminuída, resultando em níveis plasmáticos aumentados em cerca de 1,3 a 2 vezes. Em razão da elevada faixa terapêutica do cloridrato de ambroxol, ajustes da dose não são necessários.

Outros
A idade e o sexo não afetaram a farmacocinética do cloridrato de ambroxol em extensão clinicamente relevante e, portanto não é necessário ajuste do regime posológico.
Não se identificou que a alimentação influencie a biodisponibilidade do cloridrato de ambroxol.

4. CONTRAINDICAÇÕES
BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL não devem ser administrados à pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de ambroxol e a outros componentes da fórmula.
BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL são contraindicados para o uso por pacientes com casos de condições hereditárias raras de intolerância a frutose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Muitos poucos casos de lesões cutâneas graves como síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido relatados em associação temporal com a administração de expectorantes como o cloridrato de ambroxol. A maioria pode ser explicada pela gravidade das doenças subjacentes dos pacientes e/ou pela medicação concomitante. Além disto, durante a fase inicial da síndrome de Stevens-

Fls 6592
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

Johnson ou NET um paciente pode apresentar sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe como febre, dores no corpo, rinite, tosse e dor de garganta. Pode acontecer que, confundido por estes sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe, seja iniciado tratamento sintomático com uso de medicação para tosse e resfriado.
Assim, se ocorrerem novas lesões cutâneas ou nas mucosas, deve-se orientar o paciente a procurar o médico imediatamente e o tratamento com cloridrato de ambroxol deve ser descontinuado por precaução.
Em indicações respiratórias agudas, o médico deve ser procurado se os sintomas não melhorarem, ou se piorarem, durante o tratamento.
No caso de insuficiência renal, BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL só podem ser usados após consultar um médico.
Estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas não foram realizados. Não há evidências a partir de dados da pós-comercialização sobre efeito na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

BRONQTRAT INFANTIL contém 0,3 mL de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15 mL). Pacientes com a condição hereditária rara de intolerância à frutose não devem usar este medicamento. Pode causar também um leve efeito laxativo.

BRONQTRAT INFANTIL somente deve ser administrado a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

Atenção diabético: o BROQTRAT contém SACAROSE.

BRONQTRAT INFANTIL NÃO CONTÉM AÇÚCAR, PODENDO SER UTILIZADO POR PACIENTES DIABÉTICOS.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
Gravidez
O cloridrato de ambroxol atravessa a barreira placentária. Estudos não clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.
A ampla experiência clínica com o emprego após a 28ª semana de gravidez não evidenciaram efeitos prejudiciais ao feto. Mesmo assim devem ser observadas as precauções habituais a respeito do uso de medicamento durante a gravidez. O uso de cloridrato de ambroxol não é recomendado, sobretudo durante o primeiro trimestre.

Lactação
O cloridrato de ambroxol é excretado no leite materno. Embora não sejam esperados efeitos desfavoráveis nas crianças amamentadas, não se recomenda o uso de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL em lactantes.

Fertilidade
Estudos não clínicos não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a fertilidade.
BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL estão classificados na categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fls 6593
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Desconhecem-se interações prejudiciais de importância clínica com outras medicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
BRONQTRAT:
Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz.
BRONQTRAT é um líquido límpido, incolor e pouco viscoso. Possui odor de limão mentolado.

BRONQTRAT INFANTIL:
Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade.
BRONQTRAT INFANTIL é um líquido límpido, pouco viscoso e incolor. Possui cheiro (odor) de framboesa.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Utilize a marcação do copo-medida para medir as doses de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL xarope.
BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL podem ser administrados com ou sem alimentos.

BRONQTRAT INFANTIL somente deve ser administrado a pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade sob prescrição médica.

BRONQTRAT:
Adultos e adolescentes maiores de 12 anos: 5mL por via oral, 3 vezes ao dia.
Este regime é adequado para o tratamento de doenças agudas do trato respiratório e para o tratamento inicial de condições crônicas até 14 dias.

BRONQTRAT INFANTIL:
Crianças abaixo de 2 anos: 2,5 mL – 2 vezes ao dia
Crianças de 2 a 5 anos: 2,5 mL – 3 vezes ao dia.
Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL – 3 vezes ao dia.
A dose de BRONQTRAT INFANTIL pode ser calculada à razão de 0,5 mg de ambroxol por quilograma de peso corpóreo, 3 vezes ao dia.

Fls 6594
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

9. REAÇÕES ADVERSAS

BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL:

Reações comuns (≥ 1/100 e <1/10): disgeusia (distúrbios do paladar); hipoestesia da faringe; náusea; hipoestesia oral.

Reações incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100): vômitos; diarreia; dispepsia; dor abdominal; boca seca.

Reações raras (≥ 1/10.000 e < 1/1.000): garganta seca; erupção cutânea; urticária.

Reações com freqüência desconhecida (não foi possível calcular a freqüência a partir dos dados disponíveis): reação/choque anafilático; hipersensibilidade; edema angioneurótico; prurido.

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

10. SUPERDOSE

Até o momento desconhecem-se sintomas específicos de superdose em humanos. Com base em superdose acidental e/ou relatos de erros na medicação os sintomas observados consistem dos efeitos adversos conhecidos de BRONQTRAT e BRONQTRAT INFANTIL nas doses recomendadas e pode ser necessário tratamento sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0023

Farm. Responsável: Olavo Souza Rodrigues - CRF/BA nº4826

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua José Rocha Galvão, nº2, Galpão III - Salgadeira

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.444-312

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 7307370

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

Natulab

Fls 6595
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 bula21	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/04/2015	0356424/15-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/04/2015	0356424/15-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/04/2015	Inclusão Inicial	Bulas para o Paciente (VP)/ Bulas para o profissional de saúde (VPS)	6 MG/mL XPE CT FR PIAS AMB X 100 mL 3 MG/mL XPE CT FR PIAS AMB X 100 mL 6 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 mL 6 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 mL 3 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 mL 3 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 mL
12/05/2015	0418235/15-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/05/2015	0418235/15-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/05/2015	Apresentação	Bulas para o Paciente (VP)	6 MG/mL XPE CT FR PIAS AMB X 100 mL 3 MG/mL XPE CT FR PIAS AMB X 100 mL
13/04/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2021	Reações Adversas	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	6 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 mL 6 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 mL 3 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 mL 3 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 mL

Fls 6596
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

22/12/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2021	Reações Adversas	Bulas para o Paciente (VP)/ Bulas para o profissional de saúde (VPS)	6 MG/mL XPE CT FR PIAS AMB X 100 mL 3 MG/mL XPE CT FR PIAS AMB X 100 mL 6 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 mL 6 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 mL 3 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 mL 3 MG/mL XPE CX 50 FR PLAS AMB X 120 mL

Fls 6597
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

AMOXICILINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Pó para Suspensão

250mg/5mL

neo química

Fls 6598
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

amoxicilina
Medicamento genérico, Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO
Pó para suspensão.
Embalagem contendo 1 frasco com 150mL acompanhado com copo dosador.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão contém:
amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 50mg de amoxicilina) 57,4mg
veículo q.s.p. 1mL
(benzoato de sódio, vermelho de eritrosina dissódica, essência de morango, sacarose, citrato de sódio, dióxido de silício e goma xantana).

Fls 6599
Proc. Nº 023/2023
Ass

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um antibiótico de amplo espectro indicado para o tratamento de infecções bacterianas causadas por germes sensíveis à ação da amoxicilina. As cepas dos seguintes microrganismos geralmente são sensíveis à ação bactericida de amoxicilina in vitro:

Gram-positivos

Aeróbios*: Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* sensível à penicilina, espécies de *Corynebacterium, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes.*

Anaeróbios: espécies de *Clostridium.*

Gram-negativos

Aeróbios*: Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis*, espécies de *Salmonella*, espécies de *Shigella, Bordetella pertussis*, espécies de *Brucella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella septica, Vibrio cholerae, Helicobacter pylori.*

A amoxicilina é suscetível à degradação por betalactamases e, portanto, o espectro de atividade deste medicamento não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas, ou seja, não inclui *Staphylococcus* resistente nem todas as cepas de *Pseudomonas, Klebsiella e Enterobacter.*

A suscetibilidade à amoxicilina irá variar de acordo com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Quando necessário, devem ser feitos testes amostragem microbiológica e testes de sensibilidade.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

A amoxicilina (80-90mg/kg/dia, em duas doses diárias) é indicada como primeira escolha no tratamento da otite média aguda em estágio inicial.

Referência: Casey JR.Treating *acute otitis media post-PCV-7: judicious antibiotic therapy.* Postgrad Med. 2005 Dec;118 (6 Suppl Emerging):32-3,24-31)

Um estudo duplo cego, randomizado demonstrou eficácia clínica em 90% dos pacientes com otite média aguda, quando tratados com amoxicilina nas doses de 40 a 45mg/kg/dia.

Referência: Garrison, GD, et al. *High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media.* Ann Pharmacother 38(1):15-19, 2004.

No tratamento de rinossinusite bacteriana a amoxicilina demonstrou eficácia clínica em 83 a 88% dos casos.

Referência: Poole MD, Portugal LG. *Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting.* Am J Med. 2005 Jul;118 Suppl 7A:45S-50S.

Em um estudo conduzido com 389 crianças que apresentavam quadro de faringo-amigdalite causada por *Streptococcus* Beta-hemolítico, foi obtido cura clínica em 84% dos pacientes tratados com amoxicilina.

Referência: Curtin-Wirt C, Casey JR, et al. *Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis.* Clin Pediatr (Phila). 2003 Apr;42(3):219-25.

A grande maioria das diretrizes que discorrem sobre o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade indicam como terapêutica empírica amoxicilina administrada por via oral ou amoxicilina/clavulanato, ou cefuroxima por via intravenosa quando os pacientes necessitam de hospitalização. O *Centers for Disease Control Drug-Resistant S. pneumoniae Therapeutic Working Group* identificou betalactâmicos oral incluindo cefuroxima, amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico como opções apropriadas para a terapia de primeira linha na pneumonia adquirida na comunidade em adultos em tratamento ambulatorial e crianças.

Referência: McCracken GH Jr. *Diagnosis and management of pneumonia in children.* Pediatr Infect Dis J. 2000 Sep;19(9):924-8.

Fls 6660
Proc. Nº 023/2023
Ass

Jain NK et al (1991) realizou um estudo com 38 pacientes com diagnóstico de bronquiectasia, o qual demonstrou que a posologia de 3g de amoxicilina duas vezes ao dia foi eficaz em 66.66% dos pacientes que apresentaram falha com o tratamento com 1,5g duas vezes ao dia.
Referência: Jain NK, et al. Clinical and spirometric improvement in bronchiectasis - effects of varying doses of amoxycillin. **Lung India**. 1991 Aug; 9(3): 90-4.

Baddour et al. (1989) relataram 92,3% de sucesso clínico em 231 pacientes do sexo feminino com gonorreia, tratadas com dose única 3g de amoxicilina e probenecida. Em outro estudo, Klima (1978) submeteu 70 pacientes do sexo masculino com gonorreia aguda, a tratamento com uma dose única de 2g de amoxicilina, sendo que o regime adotado foi bem sucedido em 98,2% dos casos.
Referência: Baddour LM, Gibbs RS, Mertz G, Cocchetto DM, Noble RC. Clinical comparison of single oral-dose cefuroxime axetil and amoxicillin with probenecid for uncomplicated gonococcal infections in women. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(6): 801-804. Klima J. Single dose treatment of acute male gonorrhoea with amoxycillin. Ceskoslovenska dermatologie 1978; 53(2): 118-23.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Este medicamento contém como princípio ativo a amoxicilina, quimicamente D-(-)-alfa-amino p-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semissintética do grupo betalactâmico de antibióticos. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular.
A amoxicilina age rapidamente como agente bactericida e possui o perfil de segurança de uma penicilina. A amoxicilina é suscetível à degradação por betalactamases e, portanto, o espectro de atividade de amoxicilina não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas, entre eles *Staphylococcus* resistente e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter*.

A prevalência de resistência adquirida é dependente do tempo e localização geográfica e para algumas espécies pode ser muito alta. É desejável que se tenham informações locais quanto à resistência, particularmente quando se tratar de infecções graves.

Suscetibilidade *in vitro* de micro-organismos à amoxicilina
Espécies comumente suscetíveis:
– aeróbios gram-positivos: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis**, estreptococos beta-hemolíticos*, *Listeria monocytogenes*
– aeróbios gram-negativos: *Bordetella pertussis*
– outra: *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*

Espécies para as quais resistência adquirida pode ser um problema:
– aeróbios gram-negativos: *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *Helicobacter pylori**, *Proteus mirabilis**, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae**, *Pasteurella spp.*, *Vibrio cholerae*
– aeróbios gram-positivos: estafilococos coagulase negativo*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pneumoniae**,
Streptococcus do grupo Viridans*
– anaeróbios gram-positivos: *Clostridium spp.*
– anaeróbios gram-negativos: *Fusobacterium spp.*
– outros: *Borrelia burgdorferi*

Organismos inerentemente resistentes:
– aeróbios gram-positivos: *Enterococcus faecium*†
– aeróbios gram-negativos: *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*
– anaeróbios gram-negativos: *Bacteroides spp.* (muitas cepas de *Bacteroides fragilis* são resistentes)

Outros: *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*
*Eficácia clínica da amoxicilina foi demonstrada em estudos clínicos;
†Suscetibilidade intermediária natural na ausência de mecanismos adquiridos de resistência

Propriedades farmacocinéticas
Absorção

Fls 6601
Proc. Nº 023/2023
Ass

A amoxicilina é bem absorvida. A administração oral na dosagem de 3 vezes ao dia geralmente produz altos níveis plasmáticos independentemente do momento da ingestão de alimentos. A amoxicilina apresenta boa penetração nas secreções bronquiais e elevadas concentrações urinárias na forma de antibiótico inalterado.

Distribuição
A amoxicilina não é altamente ligada a proteínas plasmáticas; cerca de 18% do total da droga presente no plasma são ligados a proteínas. A amoxicilina se difunde rapidamente na maioria dos tecidos e líquidos corporais, com exceção do cérebro e da medula espinhal. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade das meninges às penicilinas, e isso pode ser aplicado à amoxicilina.

Excreção
A principal via de eliminação da amoxicilina são os rins. Cerca de 60% a 70% de amoxicilina são excretadas inalteradas pela urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma dose padrão. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora.
A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes a 10% a 25% da dose inicial.
A administração simultânea de probenecida retarda a excreção da amoxicilina.
Pequenas quantidades da droga são também excretadas nas fezes e na bile.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A amoxicilina é uma penicilina e não deve ser administrada a pacientes com histórico de hipersensibilidade aos antibióticos betalactâmicos (como penicilinas e cefalosporinas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes de iniciar o tratamento com a amoxicilina deve-se fazer uma investigação cuidadosa das reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas ou cefalosporinas. Sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é bem documentada.
Há relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes sob tratamento com penicilinas. Essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de hipersensibilidade aos antibióticos betalactâmicos (ver contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina (ver Reações Adversas).
A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque.
Se uma reação alérgica ocorrer, a amoxicilina deve ser descontinuada e deve ser instituída uma terapia alternativa. Reações anafiláticas sérias podem exigir um tratamento de emergência imediato com adrenalina. Pode ser necessário o uso de oxigênio, esteroides intravenosos e manejo das vias aéreas, incluindo intubação.
Deve-se evitar a amoxicilina se houver suspeita de mononucleose infecciosa, já que a ocorrência de *rash* eritematoso (mobiliforme) após o uso da amoxicilina tem sido associada a essa condição.
O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em supercrescimento de microrganismos não suscetíveis.
Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve à grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.
Deve-se ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal (ver Posologia e modo de usar).
Muito raramente se observou cristalúria, em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral.

Fls 6602
Proc. Nº 023/2023
Ass

Durante a administração de altas doses de amoxicilina é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (ver Superdose).
Têm sido relatados casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.
Atenção: contém 295,6mg de sacarose.
Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não foram observados efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação
Gravidez
A segurança da utilização deste produto na gravidez não foi estabelecida por estudos controlados em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução realizados avaliaram o uso da amoxicilina em camundongos e ratos em doses até dez vezes maiores que as indicadas para seres humanos e não revelaram nenhuma evidência de danos na fertilidade nem prejuízo aos fetos relacionados à medicação. Se for necessário o tratamento com antibióticos durante a gravidez, a amoxicilina pode ser considerada apropriado quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao medicamento.

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

Lactação
A amoxicilina pode ser administrada durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilidade relacionada à excreção de quantidades mínimas de amoxicilina pelo leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
As recomendações especiais são relacionadas à posologia (ver Posologia e modo de usar).

Atenção: Contém o corante vermelho de eritrosina dissódica, que eventualmente, pode causar reações alérgicas.

Este produto contém benzoato de sódio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A probenecida reduz a secreção tubular renal da amoxicilina. Portanto, o uso concomitante com amoxicilina pode resultar em níveis maiores e de duração mais prolongada da amoxicilina no sangue.
Assim como outros antibióticos, a amoxicilina pode afetar a flora intestinal, levando a uma menor reabsorção de estrógenos, e reduzir a eficácia de contraceptivos orais combinados.
A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas de pele.
Recomenda-se que, na realização de testes para verificação da presença de glicose na urina durante o tratamento com amoxicilina, sejam usados métodos de glicose oxidase enzimática. Devido às altas concentrações urinárias da amoxicilina, leituras falso-positivas são comuns com métodos químicos.
Na literatura, há casos raros de aumento da Razão Normalizada Internacional (RNI) em pacientes tratados com acenocumarol ou varfarina para os quais é prescrito amoxicilina. Se a coadministração for

Fls 6603
Proc. Nº 023/2023
Ass

necessária, o tempo de protrombina ou a Razão Normalizada Internacional devem ser cuidadosamente monitorados com a introdução ou retirada do tratamento com amoxicilina.
As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
A amoxicilina apresenta-se antes da reconstituição como granulado homogêneo, branco a levemente amarelado e isento de partículas estranhas.
Cuidados de conservação do medicamento após reconstituição:
Após adicionar água, a suspensão ficará estável por 14 dias sob temperatura ambiente.
A suspensão não utilizada durante este período deverá ser descartada. Agite a suspensão antes de cada administração.
A amoxicilina apresenta-se após a reconstituição como suspensão homogênea de cor rósea, com odor e sabor característicos.
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
Preparo da suspensão
1. Verifique se o selo está intacto antes do uso do produto
2. Para liberar o pó que fica preso no fundo do frasco, agite-o antes de abri-lo. Isso facilitará a reconstituição.
3. Ponha água filtrada no frasco até a marca indicada e agite-o bem para que o pó se misture totalmente com a água.
4. Se a mistura não atingir a marca indicada, espere a espuma baixar e complete (lentamente) com água filtrada, agite outra vez o frasco e espere a espuma baixar até que o produto atinja exatamente a marca indicada.
Utilize o copo dosador para tomar o medicamento.
A suspensão oral, após a reconstituição, ficará estável por 14 dias se for conservada em temperatura ambiente.

Agite a suspensão antes de usá-la.

Posologia
Dose para adultos e crianças acima de 40kg
A dose padrão é de 250mg três vezes ao dia, podendo ser aumentada para 500mg três vezes ao dia nas infecções mais graves.

Tratamento com dosagem alta (máximo recomendável de 6g ao dia em doses divididas)
Recomenda-se a dose de 3g duas vezes ao dia, em casos apropriados, para tratamento de infecção purulenta grave ou recorrente do trato respiratório inferior.

Tratamento de curta duração
Na gonorreia: dose única de 3g.

Erradicação de *Helicobacter pylori* em úlcera péptica (duodenal e gástrica)
Administrar amoxicilina na dose de 750mg a 1g duas vezes ao dia, em combinação com um inibidor da bomba de prótons (ex.: omeprazol, lanzoprazol) e outro antibiótico (ex.: claritromicina, metronidazol) por 7 dias.

Dose para crianças abaixo de 40kg

Fls 6604
Proc. Nº 023/2023
Ass.

A dose para crianças é de 20 a 50mg/kg/dia em doses divididas (três vezes ao dia) até um máximo de 150mg/kg/dia em doses divididas.

Pacientes com insuficiência renal
Na insuficiência renal, a excreção do antibiótico é retardada; dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total, de acordo com o esquema a seguir:

- Adultos e crianças acima de 40kg
Insuficiência leve (clearance de creatinina maior do que 30mL/min): nenhuma alteração de dose.
Insuficiência moderada (clearance de creatinina de 10 a 30mL/min): máximo de 500mg duas vezes ao dia.
Insuficiência grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min): máximo de 500mg uma vez ao dia.

- Crianças abaixo de 40kg
Insuficiência leve (clearance de creatinina maior do que 30mL/min): nenhuma alteração de dose.
Insuficiência moderada (clearance de creatinina de 10 a 30mL/min): 15mg/kg duas vezes ao dia (máximo de 500mg duas vezes ao dia).
Insuficiência grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min): 15mg/kg uma vez ao dia (máximo de 500mg).

Pacientes que recebem diálise peritoneal
A posologia indicada é a mesma dos pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min). A amoxicilina não é removida por diálise peritoneal.

Pacientes que recebem hemodiálise
A posologia recomendada é a mesma dos pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor do que 10mL/min).
A amoxicilina é removida da circulação por hemodiálise. Portanto, uma dose adicional (500mg para adultos/crianças acima de 40kg ou 15mg/kg para crianças abaixo de 40kg) pode ser administrada durante e no final de cada diálise.
Indica-se a terapia parenteral nos casos em que a via oral é considerada inadequada e, particularmente, para tratamento urgente de infecções graves.
Na insuficiência renal, a excreção do antibiótico é retardada e, dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão organizadas segundo a frequência. São classificadas como muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).
A maioria dos efeitos colaterais listados a seguir não é exclusiva do uso amoxicilina e pode ocorrer com outras penicilinas.
A menos que esteja indicado o contrário, a frequência dos eventos adversos é derivada de mais de 30 anos de pós-comercialização.

Reações comuns# (>1/100 e <1/10): diarreia e náusea, rash cutâneo.

Reações incomuns# (>1/1.000 e <1/100): vômito, urticária e prurido.

Reações muito raras (<1/10.000)
- leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, inclusive edema angioneurótico, anafilaxia (ver advertências e precauções), doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento;
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- hipercinesia, vertigem, convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas dosagens) e meningite asséptica;

Fls 6605
Proc. Nº 023/2023
Ass

- candidíase muco cutânea;
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e colite hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções), língua pilosa negra; há relatos de descoloração superficial dos dentes em crianças, mas uma boa higiene oral ajuda a prevenir essa reação, que pode ser facilmente removida pela escovação (somente amoxicilina em suspensão oral);
- hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro);
- reações cutâneas com eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrose Epidérmica Tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e Exantema Pustuloso Generalizado Agudo e reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver superdose).

A incidência desses efeitos adversos foi determinada a partir de estudos clínicos que envolveram aproximadamente 6.000 pacientes adultos e pediátricos que faziam uso de amoxicilina. Os demais efeitos foram obtidos a partir de dados de farmacovigilância pós-comercialização.

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

10. SUPERDOSE

Efeitos gastrointestinais tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrólitos devem ser tratados sintomaticamente.
Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal. (ver Advertências e precauções).
A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

neo química

Fls 6606
Proc. Nº 023/2023
Ass

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0102

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

SAC
0800 97 99 900

neo química

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

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

neo química

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/12/2013	1087152/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/12/2013	1087152/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/12/2013	Versão Inicial	VP/VPS	Pó para suspensão
05/03/2015	0199143/15-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2015	0199143/15-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Pó para suspensão
25/08/2016	2220555/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	2220555/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais	VP/VPS	Pó para suspensão
22/11/2016	2514627/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2016	2514627/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres Legais	VP	Pó para suspensão
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais	VPS	
04/05/2020	1379053/20-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2020	1379053/20-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2020	IDENTIFICAÇÃO DO 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? Dizeres Legais	VP	Pó para suspensão
							IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres legais	VPS	
16/08/2022	4560743/22-3	10452 – GENÉRICO –	16/08/2022	4560743/22-3	10452 – GENÉRICO –	16/08/2022	4.O QUE DEVE SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Pó para

Fls 6607
Proc. Nº 023/2023
ANS

		Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		suspensão
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
19/07/2023		10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2023		10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2023	4.O QUE DEVE SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Pó para suspensão
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

Fls 6608
Proc. Nº 023/2023
Ass
11

hipolabor

6609
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

paracetamol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

500mg e 750mg

hipolabor

Fls 6610
Proc. Nº 023/2023
Ass

paracetamol
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
paracetamol

FORMA FARMACÊUTICA:
Comprimido

APRESENTAÇÃO:
500mg - caixa contendo 500 comprimidos
750mg - caixa contendo 200 ou 500 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:

Paracetamol	500 mg	750 mg
Excipiente q.s.p	1 comprimido	1 comprimido

(povidona, amido, amidoglicolato sódico, amido pré-gelatinazado, ácido-esteárico, etilparabeno e propilparabeno)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, a fim de avaliar a atividade antipirética do paracetamol em um comparativo em 30 pacientes do sexo masculino. Os pacientes receberam 4 mg/kg de endotoxinas por via intravenosa, após pré-medicação por via oral de 1000 mg de ambas as drogas. Os picos de temperatura corporal foram de 38,5 °C ± 0,2 °C no grupo tratado com placebo, 37,6 °C ± 0,2 °C no grupo do paracetamol (p = 0,001 versus placebo), e 38,6°C ± 0,2 °C no grupo tratado com o fármaco comparativo (p = 0,001 versus paracetamol; p =0,570 versus placebo) 4 horas após a infusão de lipopolissacarídeos. Concluiu-se que o paracetamol apresentou atividade antipirética superior.[1]
Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia do efeito analgésico do paracetamol (1000 mg) em um comparativo em 162 pacientes sofrendo de dor moderada a muito intensa, devido a uma cirurgia dentária. A intensidade e o alívio da dor foram avaliados em 30 minutos, uma hora e a cada hora subseqüente durante 6 horas após a administração. O paracetamol foi significativamente melhor que o comparativo na diferença máxima de intensidade da dor ($p < 0,05$), no máximo alívio da dor obtida ($p < 0,03$) e de acordo com uma avaliação global ($p < 0,02$).[2]

Referência bibliográficas

1. Pernerstorfer T., et al. Acetaminophen has Greater Antipyretic Efficacy than Aspirin in Endotoxemia: A Randomized, Double-Bind, Placebo-Controlled Trial. Cli. Pharmacol. Ther. 1999; 66 (1): 51-7.
2. Mehlisch D.R., Frakes L.A. A Controlled Comparative Evaluation of Acetaminophen and Aspirin in the Treatment of Postoperative Pain. Clin. Ther. 1984; 7 (1): 89-97.

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

Propriedades Farmacocinéticas
Absorção: o paracetamol, administrado oralmente, é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrintestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 7,7 a 17,6 mcg/mL para uma dose única de 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 mg a cada 6 horas, variam de 7,9 a 27,0 mcg/mL. Através de informações agrupadas de farmacocinética provenientes de 5 estudos patrocinados pela companhia, com 59 crianças, idades entre 6 meses e 11 anos, foi encontrada a média para concentração plasmática máxima de 12.08 ±3.92 ug/ml, sendo obtida com o tempo de 51 ± 39 min (média 35min) através de uma dose de 12.5 mg/kg.
Efeito dos alimentos: A absorção de paracetamol é mais rápida se você estiver em jejum. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.
Distribuição: o paracetamol parece ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso. Seu volume de distribuição aparente é de 0,7 a 1 litro/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas.
Metabolismo: o paracetamol é metabolizado principalmente no fígado e envolve três principais vias: conjugação com glucoronídeo, conjugação com sulfato e

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

Eliminação: em adultos a meia vida de eliminação do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas e em crianças é cerca de 1,5 a 3 horas. Ela é aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo sob a forma de conjugado glucoronídeo (45% a 60%), conjugado sulfato (25% a 35%), tióis (5% a 10%), como metabólitos de cisteína e mercaptopurato e catecóis (3% a 6%), que são excretados na urina. A depuração renal do paracetamol inalterado é cerca de 3,5% da dose.

Fls 6611
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A dose recomendada de paracetamol não deve ser ultrapassada.

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

Uso com álcool: Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doenças hepáticas caso seja ingerida uma dose maior que a dose recomendada (superdose) de paracetamol, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos geralmente envolvem casos de usuários crônicos graves de álcool e as doses de paracetamol frequentemente foram maiores do que as doses recomendadas, envolvendo superdose substancial. Os profissionais de saúde devem alertar todos os seus pacientes, inclusive aqueles que regularmente consomem grandes quantidades de álcool a não excederem as doses recomendadas de paracetamol. O álcool (etanol) tanto induz quanto inibe competitivamente a CYP2E1, resultando em indução e inibição simultânea quando o álcool está presente.

Atividade catalítica mais elevada apenas é observada uma vez que o etanol é eliminado do organismo, de modo que a ativação do paracetamol em seu intermediário tóxico geralmente é limitada pelo álcool. A partir de estudos duplo- cegos, randomizados, controlados com placebo, nos quais consumidores assíduos de bebidas alcoólicas, que descontinuaram o consumo no início do estudo e que foram tratados com a dose diária máxima recomendada de paracetamol (4000 mg por dia) durante 2 a 5 dias, foi demonstrado que não houve evidência de efeitos hepáticos.

Um estudo recente, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo em consumidores assíduos de bebidas alcoólicas que ingeriam entre uma e três bebidas alcoólicas por dia, demonstrou que a administração de paracetamol na dose de 4000 mg por dia durante 10 dias não resultou em hepatotoxicidade, em disfunção hepática, nem em insuficiência hepática.

Gravidez (Categoria B) e Lactação

Em casos de uso por mulheres grávidas ou amamentando, a administração deve ser feita por períodos curtos.

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

Não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação. Os resultados de estudos epidemiológicos indicam que o paracetamol, quando administrado conforme recomendações de prescrição, não afeta adversamente a gestante ou o feto.

Quando administrado à mãe em doses terapêuticas, o paracetamol atravessa a placenta passando para a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão. No feto, o paracetamol é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato. Quando administrado conforme recomendado, o paracetamol não representa risco para a mãe ou feto.

O paracetamol é excretado no leite materno em baixas concentrações (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida). A ingestão materna de paracetamol nas doses analgésicas recomendadas não representa risco para o lactente.

Uso em pacientes com hepatopatias: O paracetamol pode ser empregado em pacientes com doenças hepáticas. Estudos prospectivos de segurança em adultos com hepatopatias demonstraram que doses terapêuticas múltiplas de paracetamol durante vários dias são bem toleradas. A administração repetida de paracetamol na dose de 4g por dia foi estudada durante quatro, cinco e 13 dias em adultos com hepatopatias crônicas. Doses repetidas de 4 g durante cinco dias também foram avaliadas em estudo controlado com placebo em indivíduos que faziam uso crônico abusivo de álcool e que apresentavam reação positiva de anticorpos para o vírus da hepatite C. Além disso, dois estudos clínicos avaliaram a dose de 3g por dia, durante 5 dias, em adultos portadores de cirrose, e, durante 7 dias, em adultos com infecção crônica por vírus da hepatite C. As doses cumulativas variaram entre os estudos, de 15 g a 56 g de paracetamol. Não houve aumentos nos valores dos testes de função hepática, incluindo a alanina transaminase (ALT), o coeficiente internacional normalizado (INR), e bilirrubinas, não houve alteração na carga viral em adultos com hepatite e não foram detectados eventos adversos clinicamente relacionados ao fígado. Após administração de dose única oral de paracetamol (10 mg/kg) em pacientes pediátricos com hepatopatias leves, moderadas ou graves, o perfil farmacocinético não foi significativamente diferente daquele de crianças sadias. Um outro estudo comparou a eliminação do paracetamol após a administração de 30mg/kg por via oral em crianças com cirrose, com a eliminação do paracetamol em crianças sadias. Os pesquisadores concluíram que a glucoronidação e outras vias de conjugação, provavelmente, não são alteradas em crianças com cirrose. Um estudo de controle pareado do paracetamol em pacientes com cirrose hepatocelular secundária à hepatite C e/ou abuso de álcool, demonstrou que a biotransformação do paracetamol pelo fígado lesado não é diferente daquela do fígado normal, mas apenas mais lenta. A quantidade de metabólitos tióis derivados da glutationa é semelhante em adultos com e sem hepatopatia, após administração de dose única ou múltipla (4 g por

dia). A administração diária consecutiva, essencialmente induz glucoronidação (uma via não tóxica), resultando em depuração total aumentada de paracetamol no decorrer do tempo e em acúmulo plasmático limitado.

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

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

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para muitos pacientes, o uso ocasional de paracetamol geralmente tem pouco ou nenhum efeito em pacientes sob o tratamento crônico com varfarina. Porém, há controvérsias em relação à possibilidade do paracetamol potencializar a ação anticoagulante da varfarina e de outros derivados cumarínicos.

Fls 6612
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 4 ou 10 comprimidos.

Características organolépticas: Paracetamol 500mg: comprimido branco, liso, biconvexo, uniforme e sem a presença de materiais estranhos.

Paracetamol 750mg: comprimido branco, liso, oblongo, uniforme e sem a presença de materiais estranhos.

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

Uso oral. Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com líquido. O paracetamol pode ser administrado independentemente das refeições.

Adultos e crianças acima de 12 anos:

Paracetamol 500 mg: 1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia.

Paracetamol 750 mg: 1 comprimido, 3 a 5 vezes ao dia.

A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4000 mg (8 comprimidos 500mg ou 5 comprimidos de 750 mg) administrados em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (2 comprimidos de 500 mg ou 1 comprimido de 750 mg), em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas.

Duração do tratamento: depende da remissão dos sintomas.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer algumas reações adversas inesperadas. Caso ocorra uma rara reação de sensibilidade, o medicamento deve ser descontinuado.

As reações adversas identificadas após o início da comercialização de paracetamol, com doses terapêuticas de paracetamol são:

Reação muito rara (< 1/10.000): distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema e erupção fixa medicamentosa. Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminase em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de paracetamol. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de paracetamol.

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

10. SUPERDOSE

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de mais que 7,5 a 10 g em um período de 8 horas ou menos. Fatalidades não são freqüentes (menos que 3-4% de todos os casos não tratados) e raramente foram relatadas com superdoses menores que 15 g.

Uma superdose aguda de menos que 150 mg/kg em crianças (<12 anos de idade) não foi associada a hepatotoxicidade. Os sinais e sintomas iniciais que se seguem a uma dose potencialmente hepatotóxica de paracetamol são: perda de apetite, náusea, vômito, sudorese intensa, palidez e mal-estar geral. Os sinais clínicos e laboratoriais de toxicidade hepática podem não estar presentes até 48 a 72 horas após a ingestão.

Toxicidade grave ou casos fatais foram extremamente infreqüentes após uma superdose aguda de paracetamol em crianças pequenas, possivelmente por causa das diferenças no modo de metabolizar o paracetamol. Se tiver sido ingerida dose acima de 150 – 200 mg/kg ou se foi ingerida uma quantidade desconhecida, assim que possível deve ser obtido o nível plasmático de paracetamol, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

Os seguintes eventos clínicos são associados com a superdose de paracetamol, e se forem observados com superdose, são considerados esperados, inclusive eventos fatais devidos a insuficiência hepática fulminante ou suas seqüelas:

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: perda de apetite;
- Distúrbios gastrintestinais: vômitos, náusea e desconforto abdominal;

- Distúrbios hepatobiliares: necrose hepática, insuficiência hepática aguda, icterícia, hepatomegalia e sensibilidade anormal à palpação do fígado;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: palidez, hiperidrose e mal estar geral;
- Exames laboratoriais alterados: bibirrubinemia aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, coeficiente internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, fosfatasemia aumentada e lactato sanguíneo aumentado.

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

6613
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

DIZERES LEGAIS:
MS: 1.1343.0101
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

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/02/2020.

Rev.07

hipolabor

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2012	0860706/12-2	PETIÇÃO MANUAL 1818 – GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	500mg: - Caixa contendo 500 comprimidos 750mg: - Caixa contendo 500 comprimidos
20/03/2019	0248631/19-8	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	500mg: - Caixa contendo 500 comprimidos 750mg: - Caixa contendo 500 comprimidos - Caixa contendo 200 comprimidos
25/03/2019	0266152/19-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	500mg: - Caixa contendo 500 comprimidos 750mg: - Caixa contendo 500 comprimidos - Caixa contendo 200 comprimidos.
08/02/2021	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 texto da Bula Padrão; - Reações adversas.	VPS	500mg: - Caixa contendo 500 comprimidos 750mg: - Caixa contendo 500 comprimidos - Caixa contendo 200 comprimidos.

Fls: 6614
Proc. Nº 023/2023
Ass

3615
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass
Farmace

dipirona monoidratada

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda

Solução gotas

500 mg/mL

6616
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

dipirona monoidratada

Medicamento genérico Lei Nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução (gotas) 500 mg/mL: Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10 mL ou 20 mL.
Solução (gotas) 500 mg/mL: Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20 mL (Linha Hospitalar).
Solução (gotas) 500 mg/mL: Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20 mL (Linha Hospitalar).

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém 500 mg de dipirona monoidratada.
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, sacarina sódica e água purificada.
Cada 1 mL deste medicamento equivale a 20 gotas e 1 gota equivale a 25 mg de dipirona monoidratada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes pediátricos

Estudo clínico comparativo, multinacional, randomizado, duplo-cego, comparou a eficácia antipirética de dipirona, paracetamol e ibuprofeno em 628 crianças com febre, com idade entre 6 meses a 6 anos. Os três fármacos foram eficazes em baixar a temperatura em 555 pacientes que completaram o estudo. Taxas de normalização de temperatura no grupo dipirona e ibuprofeno (82% e 78%, respectivamente) foram significativamente maiores do que no grupo paracetamol (68%, p = 0,004). Depois de 4 a 6 horas, a temperatura média no grupo da dipirona foi significativamente menor que os demais grupos, demonstrando maior normalização da temperatura com a dipirona (Wong et al, 2001).
Em outro estudo clínico aberto, não comparativo foi usada dipirona oral na dose de 10-15 mg/kg cada 6-8 horas para avaliar a redução de temperatura em 93 pacientes pediátricos (3 meses a 12 anos) com febre (> 38,5ºC). Resposta boa ou satisfatória foi observada em 92% dos pacientes (Izhar T, 1999).

Pacientes adultos

Em estudo clínico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, foi comparada a eficácia analgésica de dipirona solução oral 500 mg/mL (gotas), cetoprofeno formulação líquida (25 mg ou 50 mg) e placebo em 108 pacientes com idade acima de 18 anos (26 a 28 pacientes por tratamento) com dor pós episiotomia. Todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo para várias medidas de analgesia, incluindo 4-horas e 6-horas SPID e pontuações TOTPAR. A avaliação global foi considerada como "bom" ou "excelente" por mais de 75% dos pacientes nos grupos de tratamento ativo comparado com 7,4% dos pacientes no grupo placebo (Olson et al, 1999).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified doubleblind study. Clinical pediatrics. 2001;40(6):313-24.
- Izhar, T. Novalgin in Pain and Fever. J Pak Med Assoc. 1999 Sep;49(9):226-7
- Olson NZ, Sunshine A, Zighelboim I, Lange R. Analgesic Efficacy of Liquid Ketoprofen Compared to Liquid Dipyrone and Placebo Administered Orally as Drops in Postepisiotomy Pain. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999 Apr;37(4):168-74.

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-aminoantipirna (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).
Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilizacão dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3.
Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:
Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.
Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.
O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.
Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o "clearance" renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.
Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Fls 6617
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 deram 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 ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e Lactação**").

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

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 1.500 neutrófilos/mm³) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Reações cutâneas graves adversas: o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide "**CONTRAINDICAÇÕES**").

Reações anafiláticas/anafilactoides
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).

Fls 6618
Proc. Nº 023/2023
Ass

Antes da administração de dipirona monoidratada, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão [illegible] 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 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 a 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:
- 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**").

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 das características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.
Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivo 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: deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

Crianças: menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

Outros grupos de risco: vide "**CONTRAINDICAÇÕES**" e "**ADVERTÊNCIAS**".

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada
Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:
A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.
Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a reposta 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 ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

Medicamento-exames laboratoriais: foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em paciente utilizando dipirona.

6619
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

dipirona monoidratada deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Proteger do calor.

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:
Solução límpida, incolor a amarelada 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

MODO DE USAR

Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre. Para frasco gotejador de plástico: Vire o frasco com o bico dosador para o lado de baixo e aperte-o levemente com os dedos para iniciar o gotejamento. Para frasco gotejador de vidro âmbar: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento. Cada 1 mL = 20 gotas **Figura 2:** Para um melhor fluxo durante o gotejamento mantenha o frasco sempre na posição vertical.	**Figura 1:** **CORRETO** **Figura 2:** **ERRADO**

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 ou retal é suficiente para obter analgesia satisfatória.
Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal for contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.
O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.
Cada 1 mL = 20 gotas (quando o frasco for mantido na posição vertical para gotejar a quantidade pretendida de gotas conforme indicado em "**MODO DE USAR**").
Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas 4 vezes ao dia.
As crianças devem receber dipirona monoidratada gotas conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Fls 6620
Proc. Nº 023/2023
Ass

Peso (média de idade)	Dose	Gotas	mg
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única Dose máxima diária	2 a 5 gotas 20 (4 tomadas x 5 gotas)	50 a 125 500
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única Dose máxima diária	3 a 10 gotas 40 (4 tomadas x 10 gotas)	75 a 250 1000
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única Dose máxima diária	5 a 15 gotas 60 (4 tomadas x 15 gotas)	125 a 375 1500
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única Dose máxima diária	8 a 20 gotas 80 (4 tomadas x 20 gotas)	200 a 500 2000
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única Dose máxima diária	10 a 30 gotas 120 (4 tomadas x 30 gotas)	250 a 750 3000
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única Dose máxima diária	15 a 35 gotas 140 (4 tomadas x 35 gotas)	375 a 875 3500

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona monoidratada.
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 em posologia.
Não há estudos dos efeitos de dipirona monoidratada gotas administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais
Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

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 a dipirona monoidratada ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.
Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.
Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrintestinais.
Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.
Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema, e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia.
Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após 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

Fls 6621
Proc. Nº 023/2023
Ass

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides), em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Distúrbios renais e urinários
Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.

Distúrbios gastrintestinais
Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares
Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

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

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

III - DIZERES LEGAIS
M.S. nº: 1.1085.0030
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF/CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, Km 02.
Barbalha, Ce - CEP: 63.180-000
CNPJ: 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800 2802828

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 07/07/2022.

BU019-PR.i

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	VP 3. Quando não devo usar este Medicamento? 4. O que devo saber antes de Usar este medicamento? 8. Quais os males que este Medicamento pode me Causar? VPS 4.contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10mL ou 20mL; Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar); Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar).
24/03/2022	1360059/22-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	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 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10mL ou 20mL; Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar); Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar).
15/01/2021	0195113/21-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a adequação das bulas do medicamento genérico dipirona monoidratada - solução gotas, destinadas ao paciente e aos profissionais de saúde à sua bula padrão, conforme preconiza o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014. Também visa a adequação do tópico "REAÇÕES ADVERSAS" da bula destinada ao profissional de saúde à RDC 406, de 29 de julho de 2020, conforme preconiza a Nota Técnica 60/2020.	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10mL ou 20mL; Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar); Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar).
26/06/2020	2040468/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10mL ou 20mL; Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar); Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar).

Fls 6622
Proc. Nº 023/2023
ASS

13/01/2020	0119396/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de alteração de texto de bula para correção ortográfica nos itens 3 e 4 das bulas do paciente e profissional respectivamente, em adequação a sua bula padrão. A mesma já havia sido protocolizada no dia 08/11/2019 sob expediente n°: 3076825/19-0, a empresa decidiu por realizar nova submissão para correção de ortografia antes que a referida bula entrasse em vigor.	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10mL ou 20mL; Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar); Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar).
08/11/2019	3076825/19-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 4.Contraindicações 5. Advertências e Precauções	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10mL ou 20mL; Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar); Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL (Linha Farma e Hospitalar).
14/06/2017	1187432/17-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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 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.	Bula VP Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Cartucho com 01 frasco gotejador de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL

Fls 6623
Proc. Nº 023/2023
Ass

25/07/2016	2115321/16-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2009	748087/09-3	1403 – GENÉRICO - Alteração de Excipiente	30/05/2016	COMPOSIÇÃO (alteração de excipientes)	Bula VP e Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Cartucho com 01 frasco gotejador de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL.
25/07/2016	2115321/16-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	Bula VP e Bula VPS	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Cartucho com 01 frasco gotejador de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL.
31/07/2014	0619026/14-0	10459 – GENÉRICO – 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	Cartucho com 01 frasco gotejador de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de plástico opaco com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de plástico opaco com 10 mL ou 20mL. Cartucho com 01 frasco gotejador de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 50 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10mL ou 20mL. Caixa com 100 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL. Caixa com 200 frascos gotejadores de vidro âmbar com 10 mL ou 20mL.

Fls 6624
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

Fls 6625
Proc. Nº 023/2023
Ass

IBUPROTRAT INFANTIL

ibuprofeno

Natulab Laboratório SA.

Suspensão Oral

20 mg/ mL

Natulab

Fls 6626
Proc. Nº 023/2023
Ass

IBUPROTRAT INFANTIL

ibuprofeno

FORMA FARMACÊUTICA
Suspensão Oral

APRESENTAÇÃO
Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos plásticos com 100 mL + 50 copos dosadores.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada ml de Ibuprotrat infantil (Ibuprofeno) contém:

Ibuprofeno.....20 mg

Veículo q.s.q.....1 mL

Excipientes: ácido cítrico, propilenoglicol, glicerol, sorbitol, benzoato de sódio, goma xantana, amarelo crepúsculo, aroma de laranja, sacarina sódica, ciclamato de sódio, polissorbato 80, talco e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) é destinado à redução da febre e à melhora temporária de dores leves a moderadas, tais como: dor de cabeça (enxaqueca e cefaleia vascular), dor de dente, dor muscular, dor na parte inferior das costas (ou dor lombar), dores relacionadas a problemas reumáticos não articulares e periarticulares (como capsulite, bursite, tendinite, tenossinovite etc), dores associadas a processos inflamatórios e/ou traumáticos (como entorses e distensões), cólica menstrual (dismenorreia primária) e dores associadas a gripes e resfriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Dor de dente
Na dor de dente, o ibuprofeno quando comparado ao paracetamol, proporciona maior eficácia analgésica e maior satisfação dos pacientes(Daniels S et al, 2009).
Dor lombar
Um estudo randomizado duplo cego comparado com placebo avaliou a eficácia de diclofenaco potássico 12,5 mg em doses flexíveis e 200 mg de ibuprofeno no tratamento da dor lombar. O estudo evidenciou que doses flexíveis de diclofenaco são efetivas e

Fls 6627
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

pelo menos comparáveis ao ibuprofeno no tratamento de dor lombar aguda (Dreiser et al, 2003).

Cefaleia

Estudo de revisão de estudos randomizados duplo-cegos controlados com placebo avaliou a eficácia de doses baixas de ibuprofeno (200 mg ou 400 mg) para o tratamento da enxaqueca aguda. Os autores concluíram que o ibuprofeno 200 e 400 mg são eficazes na redução da intensidade da cefaleia. A fotofobia e fonofobia melhoraram com a dose de 400 mg (Suthisisang et al, 2007).

Sintomas de gripes e resfriados

Outro artigo de revisão avaliou a eficácia e segurança de analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno) no tratamento de refriado e gripe em doses "over the counter". O trabalho concluiu que os analgésicos em doses "over the counter" são seguros e efetivos no tratamento de resfriados e gripes (Eccles, 2006).

Crianças e adolescentes

O ibuprofeno é indicado no tratamento da dor aguda e febre em crianças. Nos estudos comparativos, o ibuprofeno apresenta ações analgésicas e antipiréticas similares ou superiores ao paracetamol. Apresenta uma duração de ação mais prolongada e é mais seguro em superdosagem comparado ao paracetamol e ao ácido acetilsalicílico (Autret-Leca, 2003). A dose de 10 mg/kg de ibuprofeno suspensão acarreta em um efeito antipirérico mais rápido e mais prolongado que a mesma dose de paracetamol, especialmente na presença de febre alta (Simon, 1996).

Na migrânea, o ibuprofeno é uma opção de primeira escolha no tratamento de crise de enxaqueca em crianças e adolescentes. É a medicação mais estudada no tratamento da crise de migrânea para pacientes pediátricos. Dois estudos randomizados evidenciaram que o ibuprofeno (7,5 a 10 mg/kg) na migrânea é efetivo e seguro (Lewis D et al, 2004). O primeiro estudo (n=88) comparou o ibuprofeno (10 mg/kg) ao paracetamol (15 mg/kg) e ao placebo. Ao final dos "endpoints" da 1ª e 2ª horas, ambos ibuprofeno (10 mg/kg) e paracetamol (15mg/kg) foram significantemente mais efetivos que placebo na melhora da dor definida pela redução de ≥ 2 pontos na escala de 5 pontos ($p< 0.05$). No final do "endpoint", na 2ª hora, nos pacientes com intenção de tratamento, o ibuprofeno acarretou melhora dos sintomas em 56% dos pacientes comparados a 53% do grupo paracetamol e 36% do grupo placebo. A resolução completa da cefaleia ocorreu em 60% das crianças tratadas com ibuprofeno, 39% no grupo paracetamol contra 28% no grupo placebo. A redução da cefaleia em pelo menos 2 pontos após 2 horas foi 2 vezes maior no grupo paracetamol e 3 vezes maior no grupo ibuprofeno comparado ao placebo. (Hamalainen et al, 1997).

No segundo estudo, o ibuprofeno (7,5 mg/kg) foi indicado para 84 crianças de 6 a 12 anos e evidenciou uma redução na gravidade da cefaleia em 76% no grupo de droga ativa comparado a 53% no grupo placebo (Lewis et al, 2002).

Uma revisão sistemática qualitativa de 14 estudos randomizados avaliou qual o tratamento poderia ser usado em pronto socorro para crianças com crises de migrânea. Foram incluídos 3 estudos com ibuprofeno. O ibuprofeno foi superior ao placebo na melhora da dor (Bailey et al, 2008).

Outro artigo de revisão avaliou a eficácia e segurança de analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno) no tratamento de resfriado e gripe em doses "over the counter". O trabalho concluiu que os analgésicos são seguros e efetivos no tratamento de resfriado e gripes (Eccles, 2006).

Natulab

Fls 6628
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Ibuprofeno é uma droga anti-inflamatória não esteroidal (AINE) derivada do ácido propiônico com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Além disso, ibuprofeno inibe a agregação plaquetária reversivelmente.

A eficácia terapêutica do ibuprofeno resulta da inibição da enzima ciclo-oxigenase, levando a uma redução marcante na síntese de prostaglandinas. Essas propriedades promovem o alívio sintomático da inflamação, dor e febre.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.

Alguns estudos farmacodinâmicos demonstram que, quando foi administrada doses únicas de 400 mg até 8 horas antes ou até 30 minutos depois de dose de liberação imediata de ácido acetilsalicílico (81mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação do tromboxano ou agregação plaquetária.

Embora haja incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não pode se descartar a possibilidade de que o uso regular e a longo prazo de ibuprofeno, possa reduzir o efeito cardioprotetor de baixas dosagens de ácido acetilsalicílico.

Nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional (ver ítem 6. Interações medicamentosas).

O início de ação de ibuprofeno suspensão oral ocorre de 15 a 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

O ibuprofeno consiste em uma mistura racêmica de enantiômeros +S e –R.

Absorção:

O ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de 80-90%.

O pico da concentração plasmática é alcançado em 1-2 horas após administração de formulações de liberação imediata.

Estudos incluindo uma refeição padrão mostraram que a alimentação não afeta significativamente a biodisponibilidade total.

Distribuição:

O ibuprofeno é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas (99%). O ibuprofeno tem um pequeno volume de distribuição sendo cerca de 0,12-0,2 L/kg em adultos.

Biotransformação:

O ibuprofeno é rapidamente metabolizado no fígado através do citocromo P450, preferencialmente CYP2C9, para dois metabolitos primários inativos 2- hidroxi-ibuprofeno e 3- carboxi-ibuprofeno.

Após a ingestão oral da droga, um pouco menos do que 90% de uma dose oral de ibuprofeno pode ser contabilizada na urina como metabolitos oxidativos e seus conjugados glicurônicos. Muito pouco ibuprofeno é excretado inalterado na a urina.

Eliminação:

A excreção pelos rins é rápida e completa. A meia-vida de eliminação, para formulações de liberação imediata é de aproximadamente 2 horas. A excreção de ibuprofeno é virtualmente completa após 24 horas após a última dose. Em estudos limitados, ibuprofeno aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

Natulab

Fls 6629
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

IBUPROTRAT é contraindicado:
- para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibuprofeno ou aos demais componentes do produto, listados no item COMPOSIÇÃO;
- para pacientes que já apresentaram reações de hipersensibilidade (por exemplo: asma, rinite, angioedema ou urticária) após a administração de ácido acetilsalicílico) ou de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- para pacientes com insuficiência cardíaca grave (ICC classe - IV) pacientes com insuficiência hepática grave e pacientes com insuficiência renal grave (filtração glomerular abaixo de 30 mL/min).
- para pacientes com desidratação severa (causada por vômito, diarreia ou ingestão insuficiente de líquido).
- para pacientes em condições envolvendo tendência aumentada à hemorragia ou hemorragia ativa.
- para pacientes com histórico de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionadas à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- para pacientes com úlcera péptica ativa ou com histórico de recorrência ou hemorragia gastrointestinal (definidas como dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou hemorragia).
- durante o terceiro trimestre de gravidez e não deve ser usado no primeiro e segundo trimestre de gravidez, a menos que claramente necessário.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções gerais

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas (ver itens 8. Posologia e modo de usar, Efeitos gastrointestinais e Efeitos cardiovasculares).

Como outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ibuprofeno pode mascarar os sinais de infecção.

A administração concomitante de ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase – 2 (COX-2) deve ser evitada devido ao risco potencial de efeitos aditivos (ver item 6. Interações medicamentosas).

Ibuprofeno pode inibir temporariamente a função das plaquetas no sangue (agregação de trombócitos).

Em uso prolongado de quaisquer analgésicos, pode ocorrer dor de cabeça, que não deve ser tratada com doses aumentadas do medicamento.

Através do consumo concomitante com álcool, os efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, particularmente aqueles relacionados ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com a utilização de AINEs.

Efeitos cardiovasculares

É necessário cautela a pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca antes do início do tratamento, pois foram relatados retenção de fluidos e edema associados à terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente na dose mais alta (2.400 mg/dia), pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (como por exemplo infarto do miocárdio ou derrame). No geral, estudos estudos epidemiológicos não sugerem que uma dose baixa de ibuprofeno (por

Natulab

6630
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

exemplo, ≤ 1.200 mg/dia) esteja associada ao aumento do risco de eventos trombóticos arteriais.
Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (ICC classe II-III), isquemia cardíaca estabelecida, distúrbio arterial periférico e/ou distúrbio cérebro-vascular apenas devem ser tratados com ibuprofeno após avaliação cuidadosa e devem ser evitadas altas doses (2.400 mg/dia).
Também deverá ser cuidadosamente considerado antes do início do tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por ex. hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus*, tabagismo), especialmente se altas doses de ibuprofeno (2.400 mg/dia) são requeridas.

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal

Hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatadas em relação a todos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) a qualquer momento do tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou histórico prévio de eventos gastrointestinais graves.
O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração (ver item4. Contraindicações), e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento na menor dose disponível.
Terapia combinada com agentes protetores (ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para estes pacientes, assim como para pacientes que requeiram o tratamento concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos que aumentem o risco gastrointestinal (ver item 6. Interações medicamentosas).
Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente pacientes idosos, devem ser orientados a comunicar ao seu médico qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente hemorragia gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.
Recomenda-se cautela nos casos de pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou medicamentos antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver item 6. Interações Medicamentosas).
Se ocorrer hemorragia ou ulceração gastrointestinal, o paciente deve ter o tratamento com ibuprofeno descontinuado.
AINEs deverão ser administrados com cuidado em pacientes com história de úlcera péptica e outras doenças gastrointestinais, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn, pois estas condições podem ser exacerbadas (ver item 9. Reações adversas).

Efeitos renais

Recomenda-se cautela em pacientes com desidratação significativa, especialmente em crianças, adolescentes e idosos, pois há um risco de insuficiência renal.
Em termos gerais, a ingestão habitual de analgésicos, especialmente em combinação de várias substâncias ativas para alívio da dor, pode levar a danos renais permanentes com o risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco pode ser aumentado sob tensão física associada com a perda de sal e desidratação. Por isso, deve ser evitada.
É necessária precaução em pacientes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois a função renal pode deteriorar (ver item 4. Contraindicações e 9. Reações Adversas).

Natulab

6631
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações respiratórias
Recomenda-se cautela se ibuprofeno for administrado em pacientes que sofrem de ou, tem histórico prévio de asma brônquica, pois foi relatado que AINEs podem provocar broncoespasmo em tais pacientes.
Efeitos dermatológicos
Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, como a dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens- Johnson e necrose epidérmica tóxica, foram muito raramente relatadas com o uso de antiinflamatórios não esteroidais AINEs (ver item 9. Reações Adversas). O risco de ocorrência dessas reações adversas é maior no do tratamento, na maioria dos casos, ocorrem durante o primeiro mês de tratamento. O tratamento com ibuprofeno deve ser descontinuado nos primeiros sinais de rachaduras na pele, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.
Excepcionalmente, varicela pode estar na origem das complicações infecciosas de tecidos moles e cutâneas graves. Até o momento, a contribuição dos AINEs no agravamento destas infecções não pode ser descartada. Assim, é aconselhável evitar o uso de ibuprofeno em caso de varicela.
LES e doença mista do tecido conjuntivo
É necessária precaução em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo. Pode haver um risco aumentado de meningite asséptica (ver item 9. Reações Adversas).
Reações alérgicas
Reações de hipersensibilidade agudas graves (por exemplo, choque anafilático) são observadas muito raramente. Nos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade após tomar/administrar ibuprofeno, a terapia deve ser interrompida. De acordo com os sintomas, medidas medicamente necessárias devem ser iniciadas por especialistas.
É necessária precaução em pacientes que tenham tido hipersensibilidade ou reações alérgicas a outras substâncias, pois eles podem ter um risco aumentado de ocorrência de reações de hipersensibilidade com ibuprofeno.
É necessária precaução em pacientes que sofrem de rinite alérgica, pólipos nasais ou desordens respiratórias obstrutivas crônicas pois existe um risco aumentado da ocorrência de reações alérgicas. Estas podem estar presentes na forma de ataque asmático (a chamada asma analgésica), edema de Quincke ou urticária.
Cuidados e advertências para populações especiais:
Uso em idosos
Pacientes idosos tem um momento de frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais.
Se o paciente idoso não tiver insuficiência renal, existem apenas pequenas diferenças clinicamente insignificantes no perfil farmacocinético e na excreção urinária entre jovens e idosos.
Uso pediátrico
O uso de IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não é indicado a crianças menores de 6 meses de idade e deve ser feito sob orientação médica em crianças com menos de 2 anos.
A exposição sistêmica de ibuprofeno seguida de dosagem terapêutica ajustada de acordo com o peso (5 mg/kg a 10 mg/kg peso corporal) em crianças de 1 ano ou mais, é semelhante a dos adultos.

Natulab

Fls 6632
Proc. Nº 023/2023
Ass

Crianças de 3 meses a 2,5 anos pareceram ter um volume maior de distribuição (L/kg) e depuração (L/kg/h) do que de ibuprofeno em crianças > 2,5 a 12 anos de idade.

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve, aumento do nível plasmático de (S)-ibuprofeno, maiores valores de AUC para (S)-ibuprofeno e aumento das razões enantioméricas de AUC (S/R), foram relatados quando comparado com controles saudáveis. No estágio final da doença renal em pacientes em diálise a fração principal livre de ibuprofeno foi cerca de 3% comparado com 1% em voluntários saudáveis. Insuficiência grave da função renal pode resultar no acúmulo dos metabólitos de ibuprofeno. O significado deste efeito é desconhecido. Os metabólitos podem ser removidos por hemodiálise (ver itens 8. Posologia, 4. Contraindicações e 5.Advertências e Precauções).

Insuficiência hepática

Doença hepática alcoólica com insuficiência hepática leve a moderada não resultou em alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh 6-10) tratados com o ibuprofeno racêmico, foi observado um prolongamento de 2 vezes da meia-vida e a relação AUC enantiomérica (S / R) foi significativamente menor em comparação com controles saudáveis, sugerindo uma deficiência de inversão metabólica do (R)-ibuprofeno para o ativo (S) – enantiômero (ver itens8. Posologia, 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções).

Uso na gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto, má formação cardíaca e gastrosquise após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que este risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas resultou em aumento das perdas pré e pós-implantação e letalidade embrial/fetal. Adicionalmente, tem sido relatado aumento na incidência de má formações variadas, incluindo cardiovasculares, em animais que utilizaram inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético.

Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, ibuprofeno não deve ser utilizado a menos que claramente necessário. Se ibuprofeno for utilizado por mulheres que estão tentando engravidar ou durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, a menor dose e em menor tempo possível devem ser mantidos.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto aos seguintes casos:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar).
- disfunção renal, que pode progredir para uma insuficiência renal com oligoidrâmnios.

Ao final da gravidez, os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor a mãe e o neonato aos seguintes casos:

- possibilidade de prolongamento do tempo de sangramento.
- inibição das contrações uterinas que pode resultar em um atraso no parto ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, ibuprofeno é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

6633
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Natulab

Parto e Trabalho de parto
A administração de IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não é recomendada durante o parto ou trabalho de parto.
O início do trabalho de parto pode ser atrasado, sua duração prolongada e há aumento na tendência de sangramento da mãe e do bebê.

Categoria de risco: C (1° e 2° trimestres de gravidez) e D (3° 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.

Uso na lactação
Nos limitados estudos disponíveis até o momento, ibuprofeno aparece no leite materno em baixas concentrações. IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.
Fertilidade Feminina
Existem evidências de que as drogas que inibem a síntese da ciclo-oxigenase / prostaglandina podem causar prejuízo da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Este efeito é reversível com a interrupção do tratamento.
Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Após o tratamento com ibuprofeno, o tempo de resposta dos pacientes pode ser afetado. Isto deve ser considerado quando é necessária uma maior vigilância, por exemplo, ao dirigir um carro ou operar máquinas. Essa situação aplica-se, principalmente quando o uso do medicamento for combinado com o álcool.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Deve-se ter cautela ao administrar ibuprofeno em pacientes tratados com qualquer medicamento abaixo, já que interações medicamentosas foram reportadas por alguns pacientes:
Diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da angiotensina II
AINEs podem reduzir o efeito destas drogas. Diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs.
Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes desidratados ou pacientes idosos com função renal comprometida), a coadministração de um inibidor da ECA, betabloqueador ou antagonista de angiotensina-II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Portanto, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve dada atenção ao monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante, que deve ser realizado periodicamente.
Glicosídeos cardíacos
AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos cardiotônicos (por ex. digoxina).
Lítio
O uso concomitante de ibuprofeno com preparações de lítio pode aumentar os níveis séricos destes produtos medicinais.

Natulab

Fls 634
Proc. Nº 023/2023
Ass

Metotrexato
AINEs podem inibir a secreção tubular de metotrexato e reduzir sua eliminação.

Ciclosporina
Pode ocorrer aumento do risco de nefrotoxicidade quando houver administração concomitante com AINEs.

Mifepristona
A diminuição da eficácia do medicamento pode teoricamente ocorrer devido às propriedades antiprostaglandinas dos AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico. Evidências limitadas sugerem que a coadministração de AINEs no dia da administração de prostaglandina não influencia negativamente os efeitos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção medicinal da gravidez.

Corticosteroides
O ibuprofeno deve ser usado com precaução em combinação com corticosteroides, pois estes podem aumentar o risco de reações adversas, especialmente do trato gastrointestinal (ulceração ou sangramento gastrointestinal) (ver itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções).

Anticoagulantes
AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes, como, por exemplo, da varfarina (ver item 5. Advertências e Precauções).

Ácido acetilsalicílico
Assim como outros produtos contendo AINEs, a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico geralmente não é recomendada devido à possibilidade de aumento dos efeitos adversos.
Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.
Embora haja incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, a possibilidade de que o uso regular e a longo prazo e ibuprofeno possa reduzir o efeito cardioprotetor de doses baixas de ácido acetilsalicílico, não pode ser eliminado.
Nenhum efeito clinico relevante é considerado provável para seu uso ocasional (vide item 3. Caraxterírsticas Farmacológicas – Propiedades Farmacodinâmicas).

Sulfonilureias
AINEs podem potencializar os efeitos das sulfonilureias. Houve raros relatos de hipoglicemia em pacientes que utilizam sulfonilureia e que receberam ibuprofeno.

Zidovudina
Há um aumento no risco de toxicidade hematológica quando AINEs e zidovudina são administrados concomitantemente. Há evidências de um aumento no risco de hemartroses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV+ recebendo tratamento concomitante de zidovudina e ibuprofeno.

Outros AINEs, incluindo salicilatos e inibidores seletivos de Cox-2
A administração concomitante de vários AINEs pode aumentar o risco de úlceras e sangramento gastrointestinais devido a um efeito sinérgico. O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINEs deve, portanto, ser evitado.

Aminoglicosídeos
AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos.

Natulab

Fls 6635
Proc. Nº 023/2023
Ass

Colestiramina
A administração concomitante de ibuprofeno e colestiramina pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal. No entanto, a sua significância clínica é desconhecida.
Tacrolimus
O risco de nefrotoxicidade é aumentado quando AINEs e tacrolimus são administrados concomitantemente.
Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs)
Risco aumentado de sangramento gastrointestinal.
Extratos herbáceos
Ginkgo biloba pode potencializar o risco de hemorragia quando administrado concomitantemente com AINEs.
Antibióticos do grupo quinolona
Dados em animais indicam que AINEs podem aumentar o risco de convulsão quando associados aos antibióticos do grupo quinolona. Pacientes ingerindo AINEs e quinolona podem ter um maior risco de desenvolver convulsões.
Inibidores da CYP2C9
A administração de ibuprofeno com inibidores da CYP2C9 pode aumentar a exposição de ibuprofeno (um substrato de CYP2C9). Em um estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores da CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição de S (+)-ibuprofeno de aproximadamente 80 a 100%. Reduções da dose de ibuprofeno podem ser consideradas quando um potente inibidor da CYP2C9 é administrado concomitantemente, particularmente quando são administradas altas doses de ibuprofeno com voriconazol ou fluconazol.
Este medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IBUPROTRAT INFANTIL suspensão oral deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30ºC) e protegido da umidade.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Prazo de validade:
IBUPROTRAT INFANTIL (ibuprofeno) suspensão oral, acondicionado em frasco plástico âmbar de 100 mL: se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua data de fabricação.
Características físicas e organolépticas:
IBUPROTRAT INFANTIL apresenta-se como uma suspensão viscosa de cor laranja e odor de laranja.
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

O medicamento deve ser administrado por via oral. As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente. Uma sensação transitória de

Natulab

Fls 6636
Proc. Nº 023/2023
Ass

ardor na boca ou garganta pode ocorrer com o uso do medicamento, assim, o frasco deve ser completamente agitado antes do uso.

Uso adulto
A dose recomendada é de 60 a 90 mL por dia (1200 a 1800 mg/dia) em doses divididas. Alguns pacientes podem ser mantidos com 30 a 60 mL por dia (600 a 1.200 mg/dia). Em casos graves e agudos, pode ser vantajoso aumentar a dose até a fase aguda terminar. A dose diária não deve exceder 120 mL por dia (2400 mg/dia), em doses divididas.

Uso pediátrico
A correlação entre a idade e peso é aproximada. Quando não houver correspondência entre o peso e a idade, considere o peso para estabelecer a dose.
Nos quadros febris, a dose usual recomendada para crianças a partir dos 6 meses de idade é de 5 a 10 mg/kg de peso corpóreo, a cada 6 a 8 horas . As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente. A duração do tratamento varia conforme a indicação do produto.

Posologia recomendada: 0,5 mL/kg/dose, ou seja, o peso da criança dividido por 2 em mL, a cada 6 a 8 horas.

Idade (anos)	Peso (Kg)	Dose (mL)	Intervalo das doses	Idade (anos)	Peso (Kg)	Dose (mL)
2	12	6	Estas medidas podem ser	7	22	11
3	14	7	repetidas a cada 6 a 8 horas	8	24	12
4	16	8		9	26	13
5	18	9		10	28	14
6	20	10		11 ou mais	30	15

Uso em idosos
Nenhum ajuste de dose é necessário a não ser que o paciente apresente diminuição da função renal ou hepática, sendo o ajuste de dose feito individualmente. Cuidados devem ser tomados com a dose neste grupo.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, às vezes fatal, particularmente em idosos, podem ocorrer (ver item 5. Advertências e Precauções). Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver item 5. Advertências e Precauções) têm sido relatados após a administração. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada.
Uma sensação temporária de queimação na boca ou garganta pode ocorrer com IBUPROFENO INFANTIL suspensão oral.
Hipersensibilidade
Reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estas podem consistir de: reações alérgicas não específicas e anafilaxia; reatividade do trato respiratório compreendendo asma, agravamento da asma, broncoespasmo ou dispneia; ou doenças de pele variadas, incluindo erupções cutâneas de vários tipos, prurido,

Natulab

Fls 6637
Proc. Nº 023/2023
Ass

urticária, púrpura, angioedema e, muito raramente, eritema multiforme e dermatose bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Infecções e infestações

A exacerbação de inflamações relacionadas à infecção (por ex., desenvolvimento de fasceíte necrotizante) coincidindo com o uso de AINEs foi descrita. Se sinais de uma infecção ocorrerem ou piorarem durante o uso de ibuprofeno o paciente deve procurar um médico rapidamente.

Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em casos excepcionais, as infecções cutâneas graves e complicações nos tecidos moles podem ocorrer durante a infecção de varicela .

Desordens cardíacas e vasculares

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno (particularmente em altas doses de 2400 mg diariamente) e no tratamento de longo prazo pode estar associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

As reações adversas reportadas para o ibuprofeno estão agrupadas por sistema e frequência: Reação muito comum (≥1/10), Reação comum (≥1/100 a <1/10), Reação incomum (≥1/1000 a <1/100), Reação rara (≥1/10000 a <1/1000), Reação muito rara (<1/10000) e de frequência desconhecida (que não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

As frequências indicadas, que se estendem para além dos relatos muito raros, se referem ao uso de curto prazo de doses diárias de formas de dosagem oral com no máximo 1200 mg de ibuprofeno

Reações comuns (≥1/100 a <1/10)

Alterações do sistema nervoso: tontura.

Alterações gastrointestinais: dispepsia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência, constipação, melena, hematêmese, hemorragia gastrointestinal.

Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: fadiga.

Reações incomuns (≥1/1000 a <1/100)

Infecções e infestações: rinite.

Alterações no sistema imune: hipersensibilidade

Alterações psiquiátricas: insônia, ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: dor de cabeça, parestesia, sonolência.

Alterações visuais: enfraquecimento da visão.

Alterações no ouvido e labirinto: enfraquecimento da audição.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, broncoespasmo, dispneia.

Alterações gastrointestinais: gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, estomatite ulcerativa, perfuração gastrointestinal.

Alterações hepatobiliares: hepatite, icterícia, função hepática anormal.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea, urticária, prurido, púrpura, angioedema, reação de fotossensibilidade.

Reações raras (≥1/10000 a <1/1000)

Alterações psiquiátricas: depressão, estado confusional.

Alterações do sistema nervoso: neurite óptica.

Alterações visuais: neuropatia óptica tóxica.

Alterações no ouvido e labirinto: zumbido e vertigem.

Natulab

Fls 6638
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações hepatobiliares: lesão hepática
Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: edema.

Reações muito raras (<1/10000)
Infecções e infestações: meningite asséptica.
Alterações hematológicas e do sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplásica e anemia hemolítica. Os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca, sintomas gripais, exaustão grave, sangramento e hematomas sem explicação.
Alterações do sistema imune: reações de hipersensibilidade severas. Os sintomas podem ser: inchaço facial, da língua e da laringe, dispneia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave).
Alterações gastrointestinais: pancreatite.
Alterações renais e urinárias: insuficiência hepática.
Alterações na pele e tecido subcutâneo: dermatose bolhosa, incluindo Síndrome de Stevens- Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme.
Alterações renais e urinárias: nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal.
Insuficiência renal aguda, necrose papilar (especialmente em uso por longo período de tempo) associado com ureia sérica aumentada.
Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.
Alterações vasculares: hipertensão.

Reações adversas de frequência desconhecida
Alterações gastrointestinais: colite, Doença de Crohn.

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

10. SUPERDOSE

Toxicidade
Sinais e sintomas de toxicidade geralmente não foram observados em doses menores que 100 mg/Kg em crianças ou adultos.
No entanto, em alguns casos pode ser necessário tratamento de suporte.
A manifestação de sinais e sintomas de toxicidade foi observada em crianças após a ingestão de 400 mg/Kg ou mais. Em adultos, a dose efeito de resposta é menos clara. A meia vida em superdosagem é 1,5-3 horas.
Sintomas
A maioria dos pacientes que ingeriram quantidades significantes de ibuprofeno manifestaram os sintomas de superdose entre 4 a 6 horas. Os sintomas mais frequentemente reportados de superdose incluem náusea, vômito, dor abdominal, letargia e sonolência. Os efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) incluem dor de cabeça, zumbido, tontura, convulsão e perda da consciência. Nistagmo, acidose metabólica, hipotermia, efeitos renais, sangramento gastrointestinal, coma, apneia e depressão do SNC e sistema respiratório também foram raramente reportados. Toxicidade cardiovascular, incluindo hipotensão, bradicardia e taquicardia foram reportadas. Nos casos de superdose significante, é possível apresentar insuficiência

Natulab

6639
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

renal e danos no fígado. Doses excessivas são geralmente bem toleradas quando nenhuma outra medicação foi administrada.

Tratamento
Não há antídoto específico para a superdose de ibuprofeno. Esvaziamento gástrico seguido de medidas de suporte são recomendados se a quantidade ingerida exceder 400 mg/Kg na última hora.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0033
Farm. Responsável: Olavo Souza Rodrigues - CRF/BA nº 4826
NATULAB LABORATÓRIO SA
Rua José Rocha Galvão, Nº 02, Galpão III - Salgadeira
Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - CEP 44.444-312
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: 08007307370

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

Natulab

Fls 6640
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 bula21**	**Versões (VP/VPS**	**Apresentações relacionadas**
26/08/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2021	Dizeres legais	Bulas para o Paciente (VP)/ Bulas para o profissional de saúde (VPS)	**Ibuprotrat** 20mg/mL 50mg/mL
/03/2021	0841172/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2021	0841172/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2021	REAÇÕES ADVERSAS	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	**Ibuprotrat** 20mg/mL 50mg/mL
17/12/2020	4459800/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2020	4459800/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2020	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	Bulas para o Paciente (VP)	**Ibuprotrat Suspensão gotas** 50mg/mL
06/07/2020	2170920/20-3	Notificação de Alteração texto de bula-RDC 60/12	06/07/2020	2170920/20-3	Notificação de Alteração texto de bula-RDC 60/12	06/07/2020	Composição	VP/VPS	**Ibuprotrat Suspensão gotas** 50mg/mL
25/11/2015	1025563/15-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2015	1025563/15-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2015	Apresentação	Bulas para o Paciente (VP)	**Ibuprotrat infantil** ibuprofeno Suspensão Gotas
13/05/2015	0423375/15-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2015	0423375/15-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2015	COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	Bulas para o Paciente (VP)	**Ibuprotrat infantil** ibuprofeno Suspensão Gotas

Natulab

Fls 6641
Proc. Nº 023/2023
Ass

							O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		

Natulab

Fls 6642
Proc. Nº 023/2023
Ass

IBUPROTRAT

ibuprofeno

Natulab Laboratório SA.

Suspensão Gotas

50 mg/ mL

Natulab

Fls 6643
Proc. Nº 023/2023
Ass

IBUPROTRAT
ibuprofeno

APRESENTAÇÕES
Linha Hospitalar:
Caixa contendo 50 frascos plásticos gotejador com 30mL.
Caixa contendo 100 frascos plásticos gotejador com 30mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão gotas* contém:
ibuprofeno 50mg
veículo q.s.p. 1mL
(benzoato de sódio, sacarina sódica, glicerol, sorbitol , dióxido de titânio, aroma framboesa, goma xantana, ácido cítrico, propilenoglicol, ciclamato de sódio, sucralose e água purificada).
* Cada mL da suspensão corresponde a 10 gotas.
Cada gota contém 5mg de ibuprofeno.

1. INDICAÇÕES
Febre e dores leves a moderadas, associadas a gripes e resfriados comuns, dor de garganta, cefaleia, dor de dente, dorsalgia, dismenorreias e mialgias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O estudo PAIN (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen new tolerability) foi um estudo randomizado e cego, delineado para comparar três analgésicos no tratamento da dor aguda. Um total de 8.677 adultos foram randomizados para tratamento com ibuprofeno (1.200mg/d), paracetamol (3g/d) e aspirina (3g/d). As principais indicações foram dor musculoesquelética (31-33%), resfriado comum (19-20%), dorsalgia (15-17%) e cefaleia (10-11%). Observou-se maior incidência de eventos adversos com aspirina (10, 1%) em comparação com ibuprofeno (7,0%, $P < 0,001$) ou paracetamol (7,8%). Eventos adversos gastrintestinais ocorreram em menor frequência nos pacientes tratados com ibuprofeno (4,0%) em comparação com aspirina (7,1%, $P < 0,001$) ou paracetamol (5,3%, $p = 0,025$).[1]
O Boston University Fever Study envolveu 84.192 crianças com idade entre seis meses e 12 anos, com doença febril. As crianças foram randomizadas para tratamento com paracetamol (12mg/kg por dose a cada 4-6 horas) ou ibuprofeno (5-10mg/kg por dose a cada 4-6 horas). O desfecho primário foi a ocorrência de eventos adversos graves como sangramento gastrintestinal, insuficiência renal aguda ou anafilaxia. O desfecho secundário foi a ocorrência de internação hospitalar por outras complicações. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações quanto à necessidade de internação hospitalar por evento adverso, ou qualquer alteração significativa da função renal nos pacientes tratados com ibuprofeno. Por outro lado, as crianças que foram tratadas com ibuprofeno apresentaram menor risco de consultas

Natulab

6644
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass.

médicas por asma (3,0%; IC95% 2,1-4, 1%) do que aquelas tratadas com paracetamol (5,1%; IC95% 3,5-7,1%), P = 0,02.[2]

Magni e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico, aberto e randomizado para avaliar a atividade antipirética e a tolerabilidade de doses orais únicas de ibuprofeno *versus* dipirona em lactentes e crianças febris. Cento e vinte e dois pacientes de ambos os sexos, com idade entre 6 meses e 8 anos, com temperatura axilar ≥ 38,0°C foram randomizados (1:1) para ibuprofeno (10mg/kg) ou dipirona (l5mg/kg), administrados em doses orais únicas. A temperatura axilar e os eventos adversos foram avaliados após 10, 20, 30 e 45 minutos e, a seguir, de 1 em 1 hora, durante 8 horas após a administração. As médias de temperatura foram significativamente menores nos pacientes que receberam ibuprofeno, em relação aos que receberam dipirona, nos grupos de febre alta entre (>39,1°C) e baixa (38,0°C e 39,1°C) (p = 0,04). Após 1, 2 e 4 horas da administração das drogas, o valor absoluto da soma ponderada das diferenças de temperatura a partir dos valores basais foi significativamente menor no grupo de febre alta da dipirona, quando comparado ao grupo de febre alta do ibuprofeno, o que significa maior efeito para este último. Houve diferenças estatisticamente significativas no tempo para normalização da temperatura (<37,2°C) entre o ibuprofeno e a dipirona nos grupos de temperatura baixa (3,1 ± 2,04 vs. 4,5 ± 3,06 horas, p = 0,01) e alta (2.7 ± 1,68 vs. 5,4 ± 3,15 horas, p = 0,003). A diferença do tempo de persistência do efeito antipirético foi também estatisticamente significativa para o grupo de temperatura alta, a favor do ibuprofeno (3,4 ± 2,03 vs. 1,8 ± 1,89 hora, p = 0,01). As duas drogas apresentaram perfis de tolerabilidade comparáveis. Os autores concluíram que uma dose oral única de ibuprofeno demonstrou proporcionar antipirese mais rápida, potente e por um tempo mais longo do que uma dose oral única de dipirona, especialmente na presença de febre alta.[3]

Autret e colaboradores conduziram um estudo randomizado, aberto, multicêntrico e comparativo entre ibuprofeno (7,5mg/kg), paracetamol (10mg/kg) e aspirina (10mg/kg), que envolveu 351 crianças com idade entre 6 e 24 meses com febre (temperatura retal > 39°C). A temperatura foi avaliada após 1, 4 e 6 horas da administração. Observou-se maior queda da temperatura nas crianças tratadas com i buprofeno em comparação com aquelas tratadas com aspirina ou paracetamol. A avaliação do conforto das crianças através de escala visual mostrou superioridade do ibuprofeno frente aos outros tratamentos. [4]

BIBLIOGRAFIA

1. Moore N, van Ganse E, Le Pare JM. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study: a large-scale, randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. Clin Drug lnvest. 1999; 18:89-98.

2. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitionerbased randomized clinical trial. JAMA. 1995;273(12):929-33.

3. Magni AM, Rosário N, Murahovschi J, et al. Efeito antipirético e tolerabilidade do ibuprofeno versus a dipirona, em dose oral única, em pacientes pediátricos - estudo aberto, randomizado, multicêntrico brasileiro. Ped Mod. 2007;43(1):32-40.

4. Autret E, Reboui-Marty J, Henry-Launois B, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. Eur J Clin Pharmacol. 1997;51(5):367-71.

Natulab

Fls 6645
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
IBUPROTRAT contém ibuprofeno, um derivado do ácido fenilpropânico, inibidor da síntese das prostaglandinas, tendo propriedades analgésicas e antipiréticas. Os antipiréticos e analgésicos inibem a ação da cicloxigenase, diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos a partir do ácido araquidônico, diminuindo a ação destes mediadores no termostato hipotalâmico e nos receptores de dor (nociceptores).

Farmacocinética
O ibuprofeno apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrintestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção. O início de ação ocorre em aproximadamente 15 a 30 minutos. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES
IBUPROTRAT não deverá ser administrado a pacientes com antecedentes de hipersensibilidade prévia ao ibuprofeno ou a qualquer componente da formulação. Não utilizar em indivíduos com úlcera péptica ativa, sangramento gastrintestinal ou em casos em que o ácido acetilsalicílico, iodeto e outros antiinflamatórios não esteroides tenham induzido asma, rinite, urticária, pólipo nasal, angioedema, broncoespasmo e outros sintomas de reação alérgica ou anafilática.

Não utilizar IBUPROTRAT concomitante com bebidas alcoólicas.

IBUPROTRAT é contraindicado a pacientes com úlcera gastroduodenal ou sangramento gastrintestinal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES
O uso de ibuprofeno em crianças com menos de 2 anos deve ser feito sob orientação médica.
Deve-se ter cuidado na administração do ibuprofeno ou de qualquer outro agente analgésico e antipirético em pacientes desidratados ou sob risco de desidratação (com diarreia, vômitos ou baixa ingestão de líquidos), em pacientes com história atual ou prévia de úlcera péptica, gastrites ou desconforto gástrico e em pacientes que apresentaram ou apresentam reações alérgicas, independente da gravidade, com agentes analgésicos e antitérmicos.

Uso em idosos - Utilizar com cautela em pacientes idosos, iniciando o tratamento com doses reduzidas. A idade avançada exerce mínima influência na farmacocinética do ibuprofeno. Alterações relacionadas à idade, na fisiologia renal, hepática e do sistema

Natulab

Fls 6646
Proc. Nº 023/2023
Ass

nervoso central assim como com orbidades e medicações concomitantes, devem ser consideradas antes do início da terapia com IBUPROTRAT . Em todas as indicações, a dose deve ser ajustada individualmente e a menor dose administrada. Monitoração cuidadosa e educação do paciente idoso são essenciais.

Uso durante a gravidez e amamentação
A administração de IBUPROTRAT não é recomendada durante a gravidez ou a lactação. O uso de AINEs no terceiro trimestre está associado a malformações cardíacas como fechamento prematuro do *ductus arteriosus* e prolongamento do trabalho de parto e deverá ser evitado após a 30° semana de gestação.

Categoria de risco no primeiro e segundo trimestres da gravidez – B
Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

Categoria de risco no terceiro trimestre da gravidez – D
Este medicamento demonstrou evidências positivas de risco fetal humano. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

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

Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento
O uso do ibuprofeno e de outros analgésicos e antipiréticos concomitantemente com corticosteroides aumenta o risco de úlceras gástricas. O uso concomitante de medicamentos à base de furosemida e tiazídicos diminui o efeito diurético dessas drogas. O uso do produto concomitantemente com medicamentos à base de probenecida aumentará o efeito terapêutico do ibuprofeno. Durante a terapia com o ibuprofeno, deve-se evitar a administração de hormônios tireoidianos. O ibuprofeno pode aumentar o efeito dos anticoagulantes orais (heparina), a concentração sanguínea de lítio e a atividade antiagregante plaquetária, desaconselhando-se, portanto, a administração simultânea de ibuprofeno e tais substâncias. O uso concomitante de qualquer AINE com os seguintes fármacos deve ser evitado, especialmente nos casos de administração crônica: ácido acetilsalicílico, paracetamol, colchicina, iodetos, medicamentos fotossensibilizantes, outros anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, corticotrofina, uroquinase, hipoglicemiantes orais ou insulina, anti-hipertensivos e diuréticos, ácido valpróico, plicamicina, sais de ouro, ciclosporina, lítio, probenecida, inibidores da ECA, agentes anticoagulantes ou trombolíticos, inibidores de agregação plaquetária, cardiotônicos digitálicos, digoxina e metotrexato.

Natulab

Fls 6647
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interação medicamento-exame laboratorial.
Poderá ocorrer diminuição dos níveis de hemoglobina e do hematócrito. Se houver sangramento gastrintestinal devido ao uso do ibuprofeno, haverá positividade na pesquisa de sangue oculto nas fezes. Poderá causar diminuição da glicemia. Não existe interferência conhecida com outros exames.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.
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.
IBUPROTRAT suspensão gotas apresenta- se como uma suspensão homogênea de cor branca e levemente amarelada, com odor de framboesa.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL
Agite antes de usar.
Não precisa diluir

A posologia recomendada para crianças a partir de 6 meses pode variar de 1 a 2 gotas/kg de peso, em intervalos de 6 a 8 horas, ou seja, de 3 a 4 vezes ao dia, não excedendo o máximo de 40 gotas por dose.
Pacientes pediátricos, menores de 12 anos, não devem exceder a dose máxima de 40 gotas (200mg) por dose e 160 gotas (800mg) por um período de 24 horas (vide quadro 1).
Em adultos, a posologia habitual do IBUPROTRAT 50mg/mL como antipirético é de 40 gotas (200mg) a 160 gotas (800mg), podendo ser repetida por, no máximo, 4 vezes em um período de 24 horas. A dose máxima permitida por dia em adultos é de 640 gotas (3.200mg).

Quadro 1. Posologia recomendada, para crianças a partir de 6 meses, de acordo com o peso (administração de, no máximo, 4 vezes ao dia).

Peso (kg)	Febre Baixa (<39°)	Febre Alta (≥39°)	Peso (kg)	Febre Baixa (<39°)	Febre Alta (≥39°)
5Kg	5 gotas	10 gotas	23Kg	23 gotas	40 gotas
6Kg	6 gotas	12 gotas	24Kg	24 gotas	40 gotas
7Kg	7 gotas	14 gotas	25Kg	25 gotas	40 gotas
8Kg	8 gotas	16 gotas	26Kg	26 gotas	40 gotas
9Kg	9 gotas	18 gotas	27Kg	27 gotas	40 gotas
10Kg	10 gotas	20 gotas	28Kg	28 gotas	40 gotas
11Kg	11 gotas	22 gotas	29Kg	29 gotas	40 gotas
12Kg	12 gotas	24 gotas	30Kg	30 gotas	40 gotas

Natulab

6648
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

13Kg	13 gotas	26 gotas	31Kg	31 gotas	40 gotas
14Kg	14 gotas	28 gotas	32Kg	32 gotas	40 gotas
15Kg	15 gotas	30 gotas	33Kg	33 gotas	40 gotas
16Kg	16 gotas	32 gotas	34Kg	34 gotas	40 gotas
17Kg	17 gotas	34 gotas	35Kg	35 gotas	40 gotas
18Kg	18 gotas	36 gotas	36Kg	36 gotas	40 gotas
19Kg	19 gotas	38 gotas	37Kg	37 gotas	40 gotas
20Kg	20 gotas	40 gotas	38Kg	38 gotas	40 gotas
21Kg	21 gotas	40 gotas	39Kg	39 gotas	40 gotas
22Kg	22 gotas	40 gotas	40Kg	40 gotas	40 gotas

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:
Reação muito comum (>1/10).
Reação comum (>1/100 e <1/10).
Reação incomum (>1/1.000 e <1/100).
Reação rara (>1/10.000 e <1.000).
Reação muito rara (<1/10.000).

Reações comuns:
Sistema nervoso central:tontura.
Pele: *rash* cutâneo.
Sistema gastrintestinal: epigastralgia; náuseas.

Reações incomuns:
Pele:prurido.
Sistema gastrintestinal: dispepsia; obstipação intestinal; anorexia; vômitos; diarreia; flatulência.
Sistema geniturinário:retenção de sódio e água.
Sistema nervoso central:cefaleia; irritabilidade; zumbido.

Reações raras:
Pele: alergia; eritema multiforme; necrólise epidérmica tóxica; síndrome de *Stevens-Johnson*; urticária; síndrome "*lupus-like*"; doença do soro; equimoses; fotosensibilidade.
Sistema nervoso central:depressão; ansiedade; meningite asséptica; confusão mental; alucinações; alterações de humor; insônia.
Sistema nervoso periférico: parestesia.
Sistema gastrintestinal: icterícia; úlcera esofágica; úlcera péptica gástrica; úlcera duodenal; hepatite medicamentosa; pancreatite aguda; sangramento digestivo.
Sistema geniturinário: insuficiência renal; necrose tubular aguda; necrose de papila renal; cistite; hematúria; poliúria.
Sangue: anemia hemolítica; pancitopenia; hipoplasia medular; anemia; trombocitopenia; leucopenia; agranulocitose; eosinofilia.
Visão: diplopia; redução de acuidade visual; hiperemia ocular; xeroftalmia.
Ouvido, nariz e garganta: diminuição da acuidade auditiva; inflamação da mucosa nasal; epistaxe; edema de glote; xerostomia.

Natulab

Fls 6649
Proc. Nº 023/2023
Ass

Sistema cardiovascular: aumento de pressão arterial; infarto agudo do miocárdio; arritmia cardíaca; taquicardia; palpitações; insuficiência cardíaca congestiva; acidente vascular cerebral; vasculite.
Sistema respiratório: broncoespasmo; sibilância; dispneia; dor torácica.

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

10. SUPERDOSE
O tratamento da superdose pelo ibuprofeno é de suporte, uma vez que não existem antídotos para este fármaco. Os sintomas podem incluir vertigem, nistagmo, apneia, inconsciência, hipotensão e insuficiência respiratória. Nos casos de intoxicação aguda com comprometimento hemodinâmico e/ou respiratório, devem-se administrar líquidos, mantendo-se uma boa diurese. Como o fármaco é ácido e é excretado pela urina; teoricamente é benéfica a administração de álcali, além de volume. O esvaziamento gástrico deve ser realizado pela indução de vômito ou lavagem gástrica e deve ser instituída a administração de carvão ativado. Medidas de suporte auxiliarão no procedimento terapêutico específico de superdose.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0033
Farm. Responsável: Olavo Souza Rodrigues - CRF/BA nº 4826
NATULAB LABORATÓRIO SA
Rua José Rocha Galvão, Nº 02, Galpão III - Salgadeira
Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - CEP 44.444-312
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: 08007307370

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.
Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Natulab

6650
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 bula21	Versões (VP/VPS	Apresentações relacionadas
26/08/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2021	Dizeres legais	Bulas para o Paciente (VP)/ Bulas para o profissional de saúde (VPS)	**Ibuprotrat** 20mg/mL 50mg/mL
03/03/2021	0841172/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2021	0841172/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2021	REAÇÕES ADVERSAS	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	**Ibuprotrat** 20mg/mL 50mg/mL
17/12/2020	4459800/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2020	4459800/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2020	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	Bulas para o Paciente (VP)	**Ibuprotrat Suspensão gotas** 50mg/mL
06/07/2020	2170920/20-3	Notificação de Alteração texto de bula-RDC 60/12	06/07/2020	2170920/20-3	Notificação de Alteração texto de bula-RDC 60/12	06/07/2020	Composição	VP/VPS	**Ibuprotrat Suspensão gotas** 50mg/mL
25/11/2015	1025563/15-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2015	1025563/15-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2015	Apresentação	Bulas para o Paciente (VP)	**Ibuprotrat infantil** ibuprofeno Suspensão Gotas
13/05/2015	0423375/15-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2015	0423375/15-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2015	COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	Bulas para o Paciente (VP)	**Ibuprotrat infantil** ibuprofeno Suspensão Gotas

Natulab

Fls 6651
Proc. Nº 023/2023
Ass

							COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		

Fls 6652
Proc. Nº 023/2023
Ass

LIDOGEL®
(cloridrato de lidocaína)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Geleia

20mg/g

neo química

Fls 6653
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Lidogel®
cloridrato lidocaína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: URETRAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

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

Fls 6654
Proc. Nº 023/2023
Ass

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

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

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

Fls 0035
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fls 6656
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lidogel® deve ser administrado por via uretral.

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

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

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

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

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

Fls 6657
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

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

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

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas por ordem decrescente de gravidade.

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

Fls 6658
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

Fls 6659
Proc. Nº 023/2023
Ass

neo química

III – DIZERES LEGAIS

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC
0800 97 99 900

neo química

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

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

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

neo química

ANEXO B
Histórico de Alteração da Bula

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

Fls 6660
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6661
Proc. Nº 023/2023
Ass

BACINA

(Sulfato de neomicina, bacitracina zíncica)

Belfar Ltda.

Pomada
5 mg/g + 250 UI/g

Fls 6662
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

BACINA
Sulfato de neomicina
Bacitracina zíncica

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

USO DERMATOLÓGICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os principais objetivos no tratamento das lesões da pele e de mucosas são a prevenção e/ou tratamento das infecções, assim como uma cicatrização adequada[1]. A utilização de antibioticoterapia tópica apresenta como vantagens a facilidade de aplicação, altas concentrações da substância no local da lesão, menor risco de desenvolvimento de resistência bacteriana e mínima incidência de eventos adversos[2]. Além disto, a terapia antimicrobiana tópica permite um melhor controle da colonização microbiana, reduzindo a formação de crostas, as quais facilitam a manutenção da infecção, prevenindo, assim, o desenvolvimento de infecções mais graves[3].
A associação de bacitracina zíncica com neomicina na BACINA 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 na BACINA raramente são utilizados por outras vias

Fls 6663
Proc. Nº 023/2023
Ass

de administração, o que diminui a probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana[4].

Estudo prospectivo, randomizado demonstrou a eficácia do uso de antibióticos tópicos em pacientes com lacerações de pele. Observou-se que nos pacientes que utilizaram bacitracina zíncica tópica, a taxa de infecção foi de apenas 5,5%, e de 4,5% naqueles que utilizaram a uma associação de antimicrobianos, dentre os quais a bacitracina zíncica e a neomicina[5]. Em outro estudo comparativo, avaliou-se a eficácia do uso da associação neomicina / bacitracina zíncica com um composto iodado na preparação pré-cirúrgica da pele (n=540 pacientes). Associação neomicina / bacitracina zíncica reduziu significantemente o número de colônias ($p< 0,005$), uma vez que apenas 2,2% dos pacientes tratados com esta associação apresentaram contagem de colônias no pós-operatório vs. 3,6% dos pacientes tratados com o composto iodado, indicando uma inibição prolongada[6]. Em pacientes com enxertos de pele (n=52), a associação de neomicina (1g/L), bacitracina zíncica (50.000 U/L), nitrato de prata 0,5% e solução de Ringer lactato reduziu o número de infecções levando a uma menor perda dos enxertos ($p< 0,05$), tanto em queimaduras extensas (> 40% da superfície corporal), quanto em queimaduras menores (20-40%)[7].

Referências bibliográficas:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A neomicina determina um erro na leitura do código genético da bactéria, interferindo na síntese de suas proteínas. A bacitracina zíncica inibe a biossíntese da parede celular bacteriana. Portanto, quando a neomicina e a bacitracina zíncica são utilizadas de forma associada, alteram a síntese bacteriana através de duplo mecanismo de ação. Observa-se um efeito sinérgico destes dois componentes bactericidas, por exemplo, contra o crescimento de estreptococos, enterococos, pneumococos e algumas cepas de estafilococos.

Fls 6664
Proc. Nº 023/2023
Ass

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
BACINA 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 BACINA Pomada requer avaliação médica criteriosa nos casos de pacientes com distúrbios neuromusculares tais como *Myasthenia gravis* e naqueles sob tratamento concomitante com relaxantes musculares. Também necessitam de monitoração, os pacientes que já foram submetidos a tratamento com canamicina e/ou estreptomicina, com consequente perda da função auditiva de alta frequência, o que geralmente é imperceptível pelo paciente.
Gravidez e lactação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Categoria de risco C à gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Pacientes idosos: não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso destes produtos por pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
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.

Fls 6665
Proc. Nº 023/2023
ASS

Os antibióticos aminoglicosídeos podem potencializar muito a ação de relaxantes musculares.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

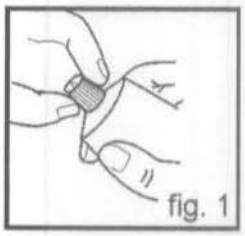


fig. 1

fig. 2

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas de BACINA são:
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Podem ocorrer reações alérgicas locais, limitadas ao local de aplicação em cerca de 1,5% dos pacientes.

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

6666
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

no aparelho auditivo não o são. Deve-se lembrar que os danos preexistentes no parênquima renal, com consequente redução da filtração glomerular, podem levar ao aumento dos níveis séricos de antibióticos e, assim, a efeitos deletérios no aparelho auditivo. Também podem ocorrer bloqueios neuromusculares, parestesias e dores musculares.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações da Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em **http://www.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp,** ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS:

MS 1.0571.0082
Farm. Resp.: Rander Maia
CRF-MG nº 2546
BELFAR LTDA.
Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Indústria Brasileira
SAC: 0800 031 0055

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/06/2017.

BELFAR

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
18/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	Pomada 10 e 15 g
06/11/2019		10450– SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					APRESENTAÇÃO 8 – POSOLOGIA E MODO DE USAR 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

Fls 6667
Proc. Nº 023/2023
Ass

									5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G

Fls 6668
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor

Fls 6669
Proc. Nº 023/2023
Ass

nitrato de miconazol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Creme vaginal

20mg/g

nitrato de miconazol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
nitrato de miconazol

FORMA FARMACÊUTICA:
Creme vaginal

APRESENTAÇÕES:
20mg/g - Caixa contendo 50 bisnagas de alumínio de 80g + 700 aplicadores

USO ADULTO • USO GINECOLÓGICO

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de infecções vulvovaginais e perianais produzidas por *Candida*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia do miconazol no tratamento de vulvovaginites causadas por fungos foi avaliada em um estudo duplo-cego controlado com placebo, envolvendo 230 pacientes com cultura positiva para alguma espécie de *Candida* (principalmente, *Candida albicans*). O controle terapêutico, da mesma forma que o diagnóstico e identificação do patógeno, foi feito através de exames ginecológicos e laboratoriais. As pacientes foram tratadas com: miconazol creme 1%, miconazol creme 2%, comparativo por via oral ou creme contendo apenas o veículo. Ao final do tratamento, o grupo miconazol creme 2% apresentou taxa de cura (95%) significantemente melhor que os grupos miconazol 1% creme, comparativo por via oral ($p < 0,0001$) e controle ($p < 0,0001$).[1]
Em um estudo randomizado envolvendo 139 pacientes com diagnóstico de candidíase da vulva e da vagina, das quais 46 eram gestantes, foi realizado o tratamento com creme de nitrato de miconazol 2% (1 aplicador uma vez ao dia, ao deitar, durante 14 dias) ou com um comparativo por via oral. Entre as 56 pacientes tratadas com miconazol na forma de creme, 51 (91,1%) obtiveram cura em comparação com 46 (76,7%) daquelas tratadas por via oral.[2]
Foi realizado um estudo clínico envolvendo 48 pacientes com teste laboratorial positivo para *Candida* e com presença de leucorréia e prurido. Dessas pacientes 35 eram portadoras de vaginite aguda e 13 de vaginite crônica ou recidivante, com idade média de 33 anos. A posologia preconizada de 1 aplicador tratamento e, ao final deste, os exames laboratoriais foram negativos em 91,7% dos casos.[3]
Referências:
1. PROOST, J. et al. Miconazole in the Treatment of Mycotic Vulvovaginitis. **Am J Obstet Gynecol**, v.112, n.5, p.688-92, mar. 1972.
2. DAVES, J.E., et al. Comparative Evaluation of Monistat and Mycostatin in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. **Obstetrics and Gynecology**, v.44, n.3, p. 403-406, fev.1974.
3. GODTS, P., VERMYLER, P., VAN CUTSEM. J. Clinical Evaluation of Miconazole Nitrate in the Treatment of Vaginal Candidiasis. **Arzneim. Forsch.**, v.21, p.65-257, 1971.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas: O nitrato de miconazol, substância ativa deste medicamento, é um agente antifúngico com amplo espectro de ação, atingindo igualmente os dermatófitos e leveduras patogênicos para o homem. Apresenta uma ação fungistática de alta potência, capaz de inibir o crescimento de colônias de diferentes espécies de *Candida*.
Seu mecanismo de ação está baseado na inibição da biossíntese de ergosterol do fungo e alteração da composição de outros componentes lipídicos da membrana do fungo, o que resulta na necrose destas células.
As pesquisas realizadas demonstraram que após a adição do nitrato de miconazol às culturas de fungos em meio líquido de *Sabouraud*, incubadas a 25°C durante 14 dias, não houve crescimento de *Candida albicans* ou outra espécie desse gênero.
Mesmo nas formas mais rebeldes à terapia, que são as que acometem as gestantes e as diabéticas, os resultados são excelentes.
Seu efeito antipruriginoso é potente, proporcionando alívio imediato após as primeiras aplicações.
Propriedades Farmacocinéticas:
-Absorção: o miconazol persiste na vagina por até 72 horas após uma única aplicação. A absorção sistêmica do miconazol após administração intravaginal é limitada, com biodisponibilidade de 1 a 2% após a administração intravaginal de uma dose de 1200mg. As concentrações plasmáticas de miconazol são mensuráveis após 2 horas de administração de alguns pacientes, com níveis máximos observáveis após 12 a 24 horas depois da administração.
A concentração plasmática diminui lentamente a seguir, sendo ainda mensurável na maioria dos pacientes, 96 horas após a aplicação. Uma segunda dose administrada 48 horas após, resultou em um perfil plasmático semelhante ao da primeira aplicação.
-Distribuição: o miconazol absorvido fica ligado às proteínas plasmáticas em 88,2% e aos eritrócitos em 10,6%.
-Metabolismo e excreção: a pequena quantidade de miconazol que é absorvida é eliminada predominantemente nas fezes, igualmente como droga inalterada ou seus metabólitos, em um período de até quatro dias após a administração. Quantidades menores da droga inalterada e seus metabólitos também aparecem na urina. A meia-vida média de eliminação aparente é de 57 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao nitrato de miconazol ou aos excipientes da formulação.
Durante as primeiras semanas da gravidez e durante a amamentação, o uso de qualquer medicação deve ser feito sob orientação médica.
Categoria de risco na gravidez: Categoria C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O tratamento deve ser interrompido se ocorrer reação alérgica ou de hipersensibilidade local ao medicamento.
Quando o parceiro sexual também estiver infectado, deve-se indicar terapia apropriada. O contato de nitrato de miconazol com diafragmas e preservativos a base de látex, usados para contracepção, deve ser evitado, uma vez que a borracha pode ser danificada.

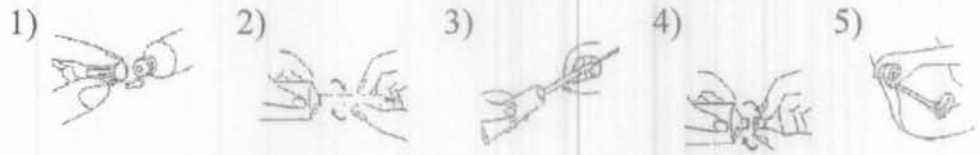
É sabido que a administração sistêmica de miconazol inibe a CYP3A4/2C9. Devido à disponibilidade sistêmica limitada após aplicação vaginal, é improvável que ocorram interações clinicamente relevantes. Entretanto, em pacientes recebendo anticoagulantes orais, como varfarina, deve-se ter cautela e o efeito anticoagulante deve ser monitorado.
Medidas habituais de higiene devem ser tomadas, como por exemplo, não compartilhar a toalha de banho. O parceiro sexual também deve ser tratado.
Categoria de risco na gravidez: Categoria C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fls 6671
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
É sabido que a administração sistêmica de miconazol inibe a CYP3A4/2C9. Devido à disponibilidade sistêmica limitada após aplicação vaginal, é improvável ocorrer interações clinicamente relevantes. Em pacientes recebendo anticoagulantes orais, como varfarina, deve-se ter cautela e o efeito anticoagulante deve ser monitorado. As ações e os efeitos colaterais de alguns outros medicamentos como hipoglicemiantes orais e fenitoína, quando administrados concomitantemente ao miconazol, podem ser aumentados, devendo-se ter cautela.
O contato de nitrato de miconazol com diafragmas e preservativos (camisinha) a base de látex, usados para contracepção, deve ser evitado, uma vez que a borracha pode ser danificada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).
Aspectos físicos: bisnaga de alumínio contendo 80g.
Características organolépticas: creme branco a levemente amarelado, cremoso com ausência de grumos.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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
Não interrompa as aplicações durante o período menstrual. Veja as instruções de uso do aplicador a seguir:
1) Retire a tampa da bisnaga e perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o pino perfurante da tampa.
2) Adapte o aplicador ao bico da bisnaga.
3) Aperte a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador, preenchendo todo o espaço vazio, com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.
4) Retire o aplicador e feche novamente a bisnaga.
5) Introduza delicadamente o aplicador na vagina, o mais profundamente possível, e empurre o êmbolo para dentro, até esvaziar o aplicador.



6) A aplicação faz-se com maior facilidade estando a paciente deitada de costas, com as pernas dobradas.
7) Quando utilizado seguindo as instruções, o aplicador cheio contém a dose adequada (5g de creme), considerando ainda o resíduo que permaneceu no aplicador.
Utilizar um aplicador completamente preenchido com aproximadamente 5g, inserido o mais profundamente possível na vagina, uma vez ao dia, ao deitar, durante 14 dias consecutivos.
Não deve ser utilizado mais de 5g (1 aplicador preenchido) por dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Dados de estudo clínico: Eventos adversos, independentemente da causa, relatados em dois estudos clínicos fase III estão demonstrados abaixo. Um total de 537 mulheres com candidíase microbiologicamente confirmada e sintomas (prurido vulvovaginal, ardência/irritação); ou sinais de eritema vulvar, edema, escoriações; eritema vaginal ou edema foram tratados com miconazol intravaginal. As pacientes foram randomicamente agrupadas para o tratamento com uma cápsula de 1200mg em dose única ou 7 dias de aplicação de creme vaginal a 2% de miconazol. Não houve controle com placebo. A segurança foi auto-avaliada diariamente com um cartão de eventos. Na tabela estão incluídos os eventos relatados por 5% das pacientes em cada grupo de tratamento.

Orgão ou sistema	Miconazol creme 2% 7 dias	Miconazol cápsula 1.200mg
Evento adverso	(N=265), %	(N=272), %
Todos os eventos adversos	64	70
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaléia	18,9	17,6
Distúrbios urinários e renais		
Infecção do trato urinário não especificada	---	5,1
Distúrbios da mama e sistema reprodutivo		
Prurido genital feminino	26,8	19,1
Sensação de ardência genital	23,8	26,1
Irritação vaginal	15,5	20,2
Corrimento vaginal	4,5	10,3

Dados de pós-comercialização: as reações adversas obtidas através de relatos espontâneos durante o período de pós-comercialização mundial com nitrato de miconazol encontram-se abaixo, segundo o critério a seguir. As reações adversas estão ordenadas por frequência, usando a seguinte convenção:

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)

> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

As frequências observadas abaixo refletem as taxas de reações adversas relatadas espontaneamente e não representam a estimativa mais precisa da incidência que poderia ser obtida em estudos clínicos ou epidemiológicos.

Relatos de eventos adversos pós-comercialização:

-Distúrbios do sistema imune:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): condições alérgicas incluindo anafiláticas e anafilactóides e edema angioneurótico.

-Distúrbios do tecido subcutâneo e pele:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): urticária, prurido e erupção cutânea.

-Distúrbios da mama e sistema reprodutivo:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor pélvica (cólica), sensação de ardência genital, prurido genital feminino, irritação vaginal, corrimento vaginal (vaginite).

-Distúrbios gerais e do local de aplicação:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações no local de aplicação.

6672
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

10. SUPERDOSE

O uso excessivo de nitrato de miconazol pode ocasionar irritação local, que desaparece com a interrupção do tratamento. O nitrato de miconazol é destinado para aplicação local e não para uso oral. No caso de ingestão acidental de grandes quantidades do medicamento, caso necessário, deve-se utilizar um método apropriado de esvaziamento gástrico.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0179

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: nº 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 23/04/2021.

Rev.06

hipolabor

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/03/2015	0198065/15-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização conforme RDC 47/2009; - Harmonização do texto de bula conforme bula padrão.	VPS	20mg/g - Caixa contendo 50 bisnagas de alumínio de 80g + 50 aplicadores
01/10/2020	3365376/20-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentação; - Posologia e modo de usar; - Composição; - Harmonização do texto de bula conforme bula padrão.	VPS	20mg/g: - Caixa contendo50 bisnagas de alumínio 80g + 700 aplicadores
05/11/2020	3882285/20-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	20mg/g: - Caixa contendo50 bisnagas de alumínio 80g + 700 aplicadores
14/07/2021	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2021	1354441/21-1	11184 - GENÉRICO - Solicitação de alteração de categoria de venda	14/07/2021	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão. - Alterar a categoria de venda para a categoria de Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP)	VPS	20mg/g: - Caixa contendo50 bisnagas de alumínio 80g + 700 aplicadores

Fls 6673
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6674
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Nitrato de miconazol

Prati-Donaduzzi

Creme

20 mg/g

prati donaduzzi

Fls 6675
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
nitrato de miconazol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Creme de 20 mg/g em embalagem com 1 ou 100 bisnagas de 28 g ou 30 g.

USO DERMATOLÓGICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada g do creme contém:
nitrato de miconazol..... 20 mg
veículo q.s.p..... 1 g
Excipientes: álcool cetoestearílico, petrolato líquido, petrolato branco, miristato de isopropila, cetomacrogol 1000, metilparabeno, propilparabeno, butil-hidroxitolueno, lanolina, essência lavanda e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

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

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Se ocorrer alguma reação sugerindo hipersensibilidade ou irritação, o tratamento deve ser interrompido.
Este medicamento é destinado ao uso externo, devendo ser utilizado com cuidado nas regiões periorbitais, evitando seu contato com os olhos.
Medidas de higiene devem ser adotadas para controlar fontes de infecção ou reinfecção.
Gravidez e lactação
Não existem relatos de problemas específicos relacionados a mulheres grávidas ou lactantes.

Fls 6676
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Crianças

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

Idosos

Não há relatos de problemas específicos relacionados à idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações do nitrato de miconazol com outras substâncias, quando usados concomitantemente.

O uso do nitrato de miconazol pode causar aumento na atividade anticoagulante em pacientes que fazem uso de anticoagulantes cumarínicos.

Interferência em exames laboratoriais

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um creme de uso tópico, de cor branca e aspecto homogêneo.

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 aplicação do produto deve ser feita após lavagem e secagem do local. Aplique a quantidade recomendada diretamente sobre a região atingida. Ao aplicar este medicamento, espalhe-o por uma região um pouco maior do que a afetada. Se a área atingida não for às mãos, lave-as cuidadosamente após a aplicação. É recomendável a troca frequente das roupas que ficam em contato com a área infectada, a fim de evitar a reinfecção.

Este medicamento não mancha a pele e nem a roupa.

Posologia

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento é geralmente bem tolerado. Existem relatos isolados de irritação ou sensação de queimação associados com a utilização de miconazol.

Como ocorre com todas as substâncias de uso cutâneo, pode ocorrer uma reação alérgica ao miconazol ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0184

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

prati donaduzzi

6677
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Indústria Brasileira

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

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

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

prati donaduzzi

RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 100 bisnagas de 28 g e 30 g
27/02/2017	0322564/17-0	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 100 bisnagas de 28 g e 30 g

Fls 6678
Proc. Nº 023/2023
Ass

Brasterápica
FARMACÊUTICA

Fls 6679
Proc. Nº 023/2023
Ass

SALICETIL®

Brasterápica Indústria Farmacêutica Ltda.

COMPRIMIDO

100 mg

Brasterápica
FARMACÊUTICA

Fls 6680
Proc. Nº 023/2023
Ass

Salicetil®
ácido acetilsalicílico

APRESENTAÇÕES
Comprimidos - 100 mg - Embalagem contendo 200 ou 500 comprimidos.

USO ORAL
USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém 100 mg de ácido acetilsalicílico.
Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, talco, dióxido de silício, sacarina sódica, corante vermelho nº 2 e aroma de morango.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:
1. INDICAÇÕES
O **Salicetil®** é usado em doses orais de 0,3 a 1,0 g para o alívio das dores musculares e das articulações. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante. O **Salicetil®** também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxana A2 nas plaquetas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a principal causa de morte, incapacidade prematura e por um grande número de internações hospitalares. Por esse motivo, muitos esforços têm sido empregados para reduzir a morbimortalidade dessas doenças cardiovasculares, como a modificação do estilo de vida, com o incentivo à prática de atividade física, dieta saudável e a cessação do tabagismo, além do controle das principais doenças que atuam como fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus e dislipidemia. Fora isso, alguns estudos demonstraram que o uso de ácido acetilsalicílico, tanto na prevenção primária (pessoas com idade acima de 40 anos com pelo menos dois fatores de risco: HAS, diabetes mellitus e/ou dislipidemia), quanto na prevenção secundária (pacientes com história de AVC isquêmico, infarto agudo do miocárdio e/ou com angina pectoris) pode levar a uma importante redução de eventos cardiovasculares, que pode ser de até 40%.[1] Estima-se que 80% dos diabéticos morrerão devido à eventos cardiovasculares. Assim sendo, o tratamento dos fatores de risco (FR) é essencial na redução desses índices. Uma parte desse tratamento pode ser a utilização de antiagregantes plaquetários, nomeadamente, o ácido acetilsalicílico. Em estudos clínicos realizados com pacientes diabéticos não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ácido acetilsalicílico e placebo relativamente à ocorrência de eventos cardiovasculares. Porém, observou-se uma redução significativa de enfarte de miocárdio nos homens e do acidente vascular cerebral nas mulheres, em estudos de populações aparentemente saudáveis, em que os subgrupos dos diabéticos tiveram igual benefício.[2] Durante um estudo realizado nos Estados Unidos, observou-se o aumento do volume de consultas ambulatoriais de pacientes classificados como sendo de alto risco para futuros eventos cardiovasculares, e também aqueles consideradas como situação de risco intermediário. O número de visitas de pacientes de alto risco aumentou em 33%, de 44,2 milhões em 1993-1994 para 58,8 milhões em 2001-2002. O número de visitas de pacientes de risco intermediário em que um diagnóstico de DM foi observado mais do que duplicou, de 40,5 para 83,3 milhões, e para aqueles com múltiplos fatores de risco, o aumento foi de 57%, de 70,2 para110,4 milhões. O número de visitas de pacientes de baixo risco aumentou 23%, passando de 975,4 milhões para 1,20 bilhões. Ao longo do tempo, esse estudo mostrou substancialmente a utilização do ácido acetilsalicílico na categoria de risco mais elevado e intermédio, com uma melhoria nos quadros vista a partir de 1999-2000. A probabilidade de uso de ácido acetilsalicílico pelos pacientes em 1993-1994 foi de 21,7% para a categoria de alto risco, de 3,5% para os pacientes diabéticos e de 3,6% para a categoria de risco intermediário. As probabilidades para as três categorias de risco oscilaram, mas permaneceu essencialmente inalterada de 1999-2000. Aumentos significativos foram notados em 2001-2002 e persistiu em 2003. A probabilidade de uso de ácido acetilsalicílico em 2003 foi de 32,8% para a categoria de alto risco, 11,7% para o diabético, e de 16,3% para a categoria de risco intermediário. O uso do ácido acetilsalicílico permaneceu entre 1% e 3% nas visitas de pacientes de baixo risco.[3]

Fls 6681
Proc. Nº 023/2023
Ass

1. VIANNA, C. A.; GONZÁLEZ, D. A.; MATIJASEVICH, A. Utilização de ácido acetilsalicílico (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 28 (6):1122-1132, jun,2012.
2. MACHADO, R. Prevenção Primária das Doenças Cardiovasculares no Diabetes: o Papel do Ácido Acetilsalicílico. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, EPE, 2008.

3. STAFFORD, R.S.; MONTI, V.; MA, J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. PLOS Medicine, V. 2, 12. ed., California, United States of America, December, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, com propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias. Altas doses orais são usadas para o alívio da dor e nas afecções febris menores, tais como resfriados e gripe, para a redução da temperatura
e alívio das dores musculares e das articulações e distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite
anquilosante.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínasplasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicilúrico, o glicuronídeo salicilfenólico, o glicuronídeo salicilacílico, o ácido gentísico e o ácido gentisúrico. A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico do ácido acetilsalicílico está bem documentado. Nos estudos com animais, os salicilatos causaram dano renal em altas doses, mas nenhuma outra lesão orgânica. O ácido acetilsalicílico tem sido extensamente estudado in vitro e in vivo quanto à mutagenicidade. Não foi observado nenhum indício relevante de potencial mutagênico. O mesmo se aplica para os estudos de carcinogenicidade. Em estudos com animais de diferentes espécies, os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos. Após a exposição durante o período pré-natal, foram descritos efeitos embriotóxicos e fetotóxicos, distúrbios de implantação e dificuldade na capacidade de aprendizado dos descendentes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Salicetil®** não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;
- histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios nãoesteroidais;
- úlceras gastrintestinais agudas;
- diátese hemorrágica;
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave;
- insuficiência cardíaca grave;
- combinação com metotrexato em dose de 15 mg/semana ou mais (vide "**Interações Medicamentosas**");
- último trimestre de gravidez (vide "**Advertências e Precauções - Gravidez**").

Fls 6682
Proc. Nº 023/2023
Ass

Categoria 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

O **Salicetil®** deve ser usado com cautela nos seguintes casos:

• hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos;

• histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante ou histórico de sangramentos gastrintestinais;

• uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado.

• anticoagulantes, por exemplo, cumarina e heparina aumentando o risco de sangramento;

• em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda;

• em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas;

• o ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade;

• em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos;

• produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há risco da Síndrome de *Reye*, uma doença muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de *Reye*.

Crianças e adolescentes

CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE *REYE*, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA ASSOCIADA A ESTE MEDICAMENTO.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se observaram efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não há necessidade de recomendações especiais para o uso do **Salicetil®** em idosos, crianças ou grupos de risco, desde que observadas as advertências, precauções e posologia mencionadas.

Gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio/fetal. Dados de estudos epidemiológicos consideram a possibilidade de aumento do risco de aborto e de malformações após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração do tratamento. Os dados disponíveis não revelam nenhuma associação entre o uso do ácido acetilsalicílico e o aumento do risco de aborto. Os dados epidemiológicos disponíveis para o ácido acetilsalicílico, sobre malformações, não são consistentes, mas não se pode excluir o aumento do risco de gastrosquise. Um estudo prospectivo com cerca de 32.000 pares mãe-filho expostos precocemente durante a gestação (1° ao 4° mês) não demonstrou qualquer associação com um índice elevado de malformações. Durante a gravidez, os salicilatos devem ser tomados somente após rigorosa avaliação de risco-benefício. Nos últimos 3 meses de gravidez, a administração de salicilatos em altas doses (›300 mg por dia) pode levar a um prolongamento de período gestacional, a fechamento prematuro do ductus anteriouse inibição das contrações uterinas. Observou-se uma tendência a aumento de hemorragia tanto na mãe como na criança.

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

Lactação

Brasterápica
FARMACÊUTICA

Fls 6683
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como precaução, caso esteja amamentando ou planejando amamentar, você deverá consultar um médico antes de usar **Salicetil®**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações contraindicadas:

• metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais: aumento da toxicidade hematológica de metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos) (vide "**Contraindicações**");

Combinações que requerem precauções para o uso:

• metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos);

• Anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/hemostase: aumento do risco de sangramento;

• Outros anti-inflamatórios não-esteroidais com salicilatos em doses elevadas: aumento do risco de úlceras e sangramento gastrintestinal devido ao efeito sinérgico;

• Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs): aumento do risco de sangramento gastrintestinal superior possivelmente em razão do efeito sinérgico;

• Digoxina: aumento das concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal;

• Antidiabéticos, por exemplo, insulina e sulfonilureias: aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico por ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas;

• Diuréticos em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina;

• Glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison: diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroides e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, devido ao aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteroides;

• Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além de diminuição do efeito anti-hipertensivo;

• Ácido valproico: aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas.

• Álcool: aumento do dano à mucosa gastrintestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool;

• Uricosúricos como benzbromarona, probenecida: diminuição do efeito uricosúrico (competição na eliminação renal tubular do ácido úrico).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Salicetil® comprimido deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto:
Comprimido redondo, de coloração rósea, plano, chanfrado, com vinco central, odor característico de morango e isento de materiais estranhos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças de 6 meses a 1 ano: ½ a 1 comprimido
Crianças de 1 a 3 anos: 1 comprimido
Crianças de 4 a 6 anos: 2 comprimidos
Crianças de 7 a 9 anos: 3 comprimidos
Crianças de 9 a 12 anos: 4 comprimidos

Brasterápica
FARMACÊUTICA

Fls 6684
Proc. Nº 023/2023
Ass

Estas doses podem ser repetidas em intervalos de 4 a 8 horas, se necessário até um máximo de 3 doses por dia. Em pacientes com mau funcionamento do fígado e dos rins, deve-se diminuir as doses ou aumentar o intervalo entre elas. Tomar preferencialmente após as refeições.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos gastrintestinais: dor abdominal, azia, náusea, vomitos, úlcera e perfuração gastroduodenal. Hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia é maior. Foram descritos casos isolados de perturbações da função hepática (aumento da transaminase);
Efeitos sobre o sistema nervoso central: tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose;
Efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento;
Reações de hipersensibilidade: por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de *Quincke.*
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A intoxicação em idosos e, sobretudo em crianças pequenas (superdose terapêutica ou envenenamento acidental, que é frequente) deve ser temida, pois pode ser fatal.
Sintomatologia:
- **Intoxicação moderada** – zumbido, sensação de perda de audição, dor de cabeça, vertigem e confusão mental. Esses sintomas podem ser controlados com a redução da posologia;
- **Intoxicação grave** – febre, hiperventilação, cetose, alcalose respiratória, acidose metabólica, coma choque cardiovascular, insuficiência respiratória, hipoglicemia acentuada.

Tratamento de emergência: transferência imediata a uma unidade hospitalar especializada, lavagem gástrica, administração de carvão ativado, controle do equilíbrio ácido-base, possibilidade de hemodiálise em intoxicação grave, perdas líquidas devem ser repostas, tratamento sintomático, diurese alcalina para obter um pH da urina entre 7,5 e 8,0. Deve-se considerar diurese alcalina forçada quando a concentração de salicilato no plasma for maior que 500 mg/L (3,6 mmol/L) em adultos ou 300 mg/L (2,2 mmol/L) em crianças.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S 1.0038.0043

Responsável Técnico: Dr.ª Juliana Dalla Pria
CRF-SP n.º 22.725

Fabricado por: **Brasterápica Indústria Farmacêutica Ltda**
Rua Olegário Cunha Lobo, 25 - Atibaia/SP

Registrado por: **Brasterápica Indústria Farmacêutica Ltda**
Rua Professora Gina Lima Silvestre, 84 - Atibaia/SP
CNPJ 46.179.008/0001-68
Indústria Brasileira

SAC 08000-177887
sac@brasterapica.com.br

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/11/2020.

Brasterápica
FARMACÊUTICA

Nº expediente	Assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
–	10457- Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	–	–	Versão inicial	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB MULT) 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB MULT)
–	1808 - Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula	–	–	Dizeres legais	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB MULT) 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB MULT)
–	1808 - Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula	–	–	Dizeres legais 9. Reações Adversas	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB MULT) 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB MULT)
–	1808 - Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula	–	–	Dizeres legais	VP/VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 200 (EMB MULT) 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB MULT)

Fls 6685
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6686
Proc. Nº 023/2023
Ass

BESILAPIN®

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
5mg e 10mg

V.05_12/2022

Fls 6687
Proc. Nº 023/2023
Ass

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

Besilapin®

besilato de anlodipino

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 5mg ou 10mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

besilato de anlodipino.....6,95mg* ou 13,90mg**

*equivalente a 5mg de anlodipino.

**equivalente a 10mg de anlodipino.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

Besilapin® é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Angina Estável Crônica

Besilapin® é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) e/ou ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. **Besilapin®** pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fls 6688
Proc. Nº 023/2023
Ass

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária[16]

Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudadas no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de besilato de anlodipino (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)*. Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por 3 anos 825 pacientes com doença arterial coronária (DAC) definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (IM) (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica [PAD] >95mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da taxa de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significante (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio (CABG – *coronary artery by-pass graft*), hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significante (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

A eficácia do anlodipino na prevenção de eventos clínicos em pacientes com DAC foi avaliada de forma independente, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 1997 pacientes, a comparação de anlodipino *versus* enalapril para limitar a ocorrência de trombose (CAMELOT). Destes pacientes, 663 foram tratados com anlodipino de 5mg a 10 mg e 655 pacientes foram tratados com o placebo, em adição ao tratamento padrão das estatinas, beta-bloqueadores, diuréticos, e aspirina, por 2 anos. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com anlodipino foi associado com menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de desfechos clínicos significativos no estudo CAMELOT

CAMELOT			
Resultados Clínicos N (%)	**anlodipino** (n = 663)	**Placebo** (n = 655)	**Redução de risco** (valor-p)
Desfecho Cardiovascular Composto*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalização por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularização Coronária	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Definido no estudo CAMELOT como a morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, parada cardíaca com ressuscitação, revascularização coronária, hospitalização por angina de peito, hospitalização por CHF, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou ataque isquêmico transitório (AIT), qualquer diagnóstico das doenças vasculares periféricas doença (DVP) em um sujeito não previamente diagnosticado como tendo DVP ou qualquer admissão para um processo para o tratamento de DVP.

Fls 6689
Proc. Nº 023/2023
Ass

2) O desfecho cardiovascular composta (CV) foi o objetivo primário de eficácia em CAMELOT.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca[17]

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo placebo-controlado com anlodipino, de acompanhamento de longo prazo (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica preexistente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

Referências

1. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM, et al. Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and tenolol in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12[Suppl 7]:S107-S109.

2. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S76-S78.

3. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S72-S75.

4. Rofman BA. Long term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S94-S97.

5. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S89-S93.

6. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24h blood pressure control with the once daily antagonist amlodipine. Br J Clin Pharmacol 1989;27:359-365.

7. Ram CVS, Kaplan NM, Burris JF, et al. Amlodipine or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: effects on blood pressure and lipids. J Clin Pharmacol 1988:28[Abstract]:913.

8. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. Am J Hypertens 1989;2:537-541.

9. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertens 1989;2:154-157.

10. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S85-S88.

11. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1988;62:518-522.

Fls 6690
Proc. Nº 023/2023
Ass

12. Glasser SP, Wizda West T. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am Heart J 1989;118:1127-1128.

13. Ezekowitz MD, Edmiston A, Hossack K, et al. Eight week double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina. Circulation 1989;80 [Suppl II]:I-I268.

14. Thadani U, Wombolt DG, Chesnie BM, et al. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris: a parallel dose-response, placebo-controlled study. Am Heart J 1989;118:1135. 15. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: na interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. Am Heart J 1989;118:1128-1130.

16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. 2000;102(13):1503-10.

17. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. 1996; 335(15):1107-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O anlodipino é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

1. o anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

2. o mecanismo de ação do anlodipino também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante o intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, além de diminuir a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípides plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

6691
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21L/kg.
A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.
Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação/Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são obtidos após 7 a 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos, com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* do anlodipino tende a estar diminuído, resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Dados de segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da fertilidade

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5mg/kg/dia, não demonstraram nenhuma evidência de carcinogenicidade.
A dose mais alta (similar no caso de camundongos, e o dobro* no caso ratos, à dose clínica máxima recomendada de 10mg na base de mg/m²) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.
Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.
Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para humanos de 10mg, na base de mg/m²).
*com base no peso do paciente de 50Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Besilapin® é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas*, ou a qualquer componente da fórmula.
*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio diidropiridino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, classes III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Uso em Pacientes na Insuficiência Hepática

Fls 6692
Proc. Nº 023/2023
ASS

Assim como com todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não foram estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais, a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose 50 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Consequentemente, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto. Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com anlodipino (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

A experiência em seres humanos indica que o anlodipino é transferido para o leite materno humano. A proporção da concentração média de anlodipino de leite/plasma em 31 mulheres lactantes com hipertensão induzida pela gravidez foi de 0,85 após a administração de anlodipino numa dose inicial de 5mg uma vez por dia, que foi ajustada conforme necessário (dose diária média e dose diária ajustada por peso corporal: 6mg e 98,7mcg/kg, respectivamente). A dose diária estimada de anlodipino no lactente através do leite materno foi de 4,17mcg/kg.

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

Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas

A experiência clínica com anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

sinvastatina: a coadministração de múltiplas doses de 10mg de anlodipino com 80mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes utilizando anlodipino 20mg diariamente.

Suco de *grapefruit*: a coadministração de 240mL de suco de *grapefruit* com uma dose oral única de anlodipino 10mg em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético no CYP3A4, a enzima primária responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto a administração de anlodipino com *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes resultando em maiores efeitos de redução da pressão sanguínea.

Inibidores de CYP3A4: a coadministração de uma dose diária de 180mg de diltiazem com 5mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensos (69 a 87 anos de idade) resultou em um aumento de 57% na exposição sistêmica do anlodipino. A

Fls 6693
Proc. Nº 023/2023
Ass

coadministração de eritromicina a voluntários sadios (18 a 43 anos de idade) não mudou significativamente a exposição sistêmica do anlodipino (22% de aumento na área sob a curva de concentração *versus* tempo [AUC]). Embora a relevância clínica desses achados seja incerta, as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos. Inibidores fortes da CYP3A4 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do anlodipino por uma extensão superior ao diltiazem. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com inibidores de CYP3A4.

claritromicina: a claritromicina é um inibidor de CYP3A4. Existe um risco maior de hipotensão em pacientes recebendo claritromicina com anlodipino. Recomenda-se observação atenta de pacientes quando o anlodipino for coadministrado com claritromicina.

Indutores de CYP3A4: não há dados disponíveis relacionados ao efeito dos indutores de CYP3A4 sobre o anlodipino. O uso concomitante de indutores de CYP3A4 (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode diminuir as concentrações plasmáticas de anlodipino. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com indutores de CYP3A4.

Nos estudos listados a seguir, não há alterações significativas na farmacocinética tanto do anlodipino quanto da outra droga do estudo, quando os mesmos são coadministrados.

Estudos Especiais: Efeito de Outros Agentes sobre o anlodipino

cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de alumínio/magnésio (antiácido) com uma dose única de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do anlodipino.

sildenafila: uma dose única de 100mg de sildenafila em indivíduos com hipertensão essencial não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafila foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes

atorvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10mg de anlodipino e 80mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significante nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) da atorvastatina.

digoxina: a coadministração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

etanol (Álcool): dose única e doses múltiplas de 10mg de anlodipino não tiveram efeito significante na farmacocinética do etanol.

varfarina: a coadministração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina da varfarina.

ciclosporina: nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com a ciclosporina e o anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações com exceção dos pacientes com transplante renal. Vários estudos com os pacientes com transplante renal relataram que a coadministração de anlodipino com ciclosporina afeta as concentrações mínimas de ciclosporina desde nenhuma alteração até um aumento médio de 40%. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que recebem anlodipino.

tacrolimo: existe um risco de aumento nos níveis de tacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis de tacrolimo no sangue e ajuste da dose do tacrolimo, quando apropriado.

6694
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alvo Mecânico dos Inibidores da rapamicina (mTOR): os inibidores de mTOR, tais como, sirolimo, tensirolimo e everolimo são substratos da CYP3A. O anlodipino é um inibidor fraco da CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores de mTOR, o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores de mTOR.

Medicamento/interações em teste laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Besilapin® deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

Besilapin® apresenta-se na forma de comprimido circular plano com vinco e coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Besilapin® deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual do **Besilapin®** é de 5mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 10mg, dependendo da resposta individual do paciente.

Não é necessário ajuste de dose do **Besilapin®** na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Uso em Pacientes Idosos

Os regimes posológicos habituais são recomendados. **Besilapin®**, usado em doses semelhantes nos pacientes idosos ou jovens, é igualmente tolerado.

Uso em Crianças

A eficácia e segurança do **Besilapin®** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide item 5. Advertências e Precauções.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Besilapin® pode ser empregado nas doses habituais em pacientes com insuficiência renal. Alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar **Besilapin®** no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Fls 6695
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

O besilato de anlodipino é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo-controlado envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Classificação por Sistema de Órgãos (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios do Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Distúrbios Cardíacos	palpitações
Distúrbios Vasculares	rubor
Distúrbios Gastrintestinais	dor abdominal, náusea
Distúrbios gerais e condições do local de administração	edema, fadiga

Nestes estudos clínicos não foram observados padrões de anormalidade laboratoriais clinicamente significantes relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados na experiência pós-comercialização incluem:

Classificação por Sistema de Órgãos (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios Sanguíneos e Sistema Linfático	leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	hiperglicemia
Distúrbios Psiquiátricos	insônia, humor alterado
Distúrbios do Sistema Nervoso	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor, transtorno extrapiramidal
Distúrbios Visuais	deficiência visual
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	tinido
Distúrbios Vasculares	hipotensão, vasculite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	tosse, dispneia e rinite
Distúrbios Gastrintestinais	Mudança da função intestinal, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia, hiperidrose, púrpura, descoloração da pele, urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e Tecido Conjuntivo	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Distúrbios Renais e Urinários	polaciúria, distúrbios miccionais, noctúria
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições do local de administração	astenia, mal estar, dor
Investigações	aumento/redução de peso

Fls 6696
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os eventos raramente relatados foram as reações alérgicas, incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.
Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase).
Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.
Assim como com outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significante na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser útil. Uma hipotensão clinicamente significante devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoramento frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que a anlodipino é altamente ligada às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0243
Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772
Geolab Indústria Farmacêutica S/A
VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08
DAIA - Anápolis - GO
www.geolab.com.br
CNPJ: 03.485.572/0001-04
Indústria Brasileira
SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/11/2020.

MATERIAL RECICLÁVEL

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/03/2017	0378920/17-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	0378920/17-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	Adequação a bula padrão	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
10/03/2017	0381748/17-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2017	0381748/17-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2017	5. Reações Adversas 6. Interações Medicamentosas	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
30/06/2017	1329027/17-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1329027/17-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	6. Interação Medicamentosa	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
18/10/2017	2122946/17-5	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	18/10/2017	2122946/17-5	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	18/10/2017	Adequação a Intercambialidade	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500

Fls: 6697
Proc. Nº 023/2023
Ass

11/04/2018	0281782/18-9	**10450 - SIMILAR** – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2018	0281782/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2018	Dizeres Legais	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
16/12/2022	---	10450 -SIMILAR –Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	16/12/2022	---	10450 -SIMILAR –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2022	Apresentações Frase Vigimed	VPS	5MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30

Fls 6698
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6699
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Atenolol

Prati-Donaduzzi

Comprimido

25 mg, 50 mg e 100 mg

prati donaduzzi

6700
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
atenolol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999
APRESENTAÇÕES
Comprimido de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagem com 30, 160, 200, 280, 300, 400, 600 ou 800 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 25 mg contém:
atenolol.....25 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: carbonato de magnésio, amido, laurilsulfato de sódio, gelatina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 50 mg contém:
atenolol.....50 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: carbonato de magnésio, amido, laurilsulfato de sódio, gelatina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 100 mg contém:
atenolol.....100 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: carbonato de magnésio, amido, laurilsulfato de sódio, gelatina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado para: controle da hipertensão arterial; controle da angina pectoris; controle de arritmias cardíacas; tratamento do infarto do miocárdio; intervenção precoce e tardia após infarto do miocárdio.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hipertensão
Os efeitos clássicos de fármacos betabloqueadores são amplos e efetivamente usados para iniciar o tratamento da hipertensão em homens adultos e mulheres de qualquer idade. Betabloqueadores são recomendados pelos grupos de trabalho da Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS), o Comitê Nacional de Detecção, Avaliação e tratamento da Hipertensão arterial (JNC) nos Estados Unidos e as regras conjuntas da Organização Mundial de Saúde e Sociedade Internacional de Hipertensão (OMS/ISH).
Betabloqueadores estão sendo adequados e extensivamente testados em estudos de mortalidade de longo prazo. Estudos recentes com atenolol têm confirmado consistentemente os benefícios na redução da pressão arterial na população com mais de 60 anos de idade. Esses estudos também indicam que o atenolol reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Coope J, Warrender TS. British Medical Journal (1986); 293: 1145; SHEP Cooperative Research Group. Journal American Medical Association (1991); 265: 3255; Dahlof B *et al.* Lancet (1991); 388 (8778): 1281; MRC Working Party. British Medical Journal (1992); 304: 405). Esses estudos indicam que o atenolol reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC).
Muitos investigadores são de opinião de que, quando dados em doses equipotentes, todos os betabloqueadores são igualmente eficazes no tratamento da hipertensão. Uma ampla revisão da literatura mundial (Mc Ainsh J, Davis JM e Cruickshank JM. Acta Therapeutical (1992); 18 (4): 373) examinou a capacidade de diferentes tipos de betabloqueadores em abaixar a pressão arterial e comparou o efeito anti-hipertensivo do atenolol com outras terapias.
Pelo agrupamento dos resultados da maioria dos estudos controlados e aleatorizados, envolvendo mais de 3.000 pacientes, foi demonstrado que atenolol diminui a pressão arterial sistólica mais significativamente do que o propranolol, metoprolol e oxiprenolol ($p<0,01$) e pressão arterial diastólica mais significativamente do que o propranolol, metoprolol, oxiprenolol, pindolol ($p<0,01$), acebutolol e labetolol ($p<0,05$). A maioria dos estudos incluídos na pesquisa foi de alta qualidade e foram utilizadas dosagens apropriadas. Não existem diferenças significantes na pressão arterial de repouso entre atenolol e antagonistas de cálcio. Os inibidores da ECA, enalapril e lisinopril, diminuíram a pressão arterial sistólica de repouso em um maior grau que o atenolol, mas o contrário é verdadeiro para o captopril.
Recentemente, uma avaliação pelo Grupo de Estudo Prospectivo do Diabético (UK Prospective Diabetes Study Group - UKPDS 38 e 39) do atenolol em pacientes hipertensos com diabetes tipo II, demonstrou outros benefícios na terapia anti-hipertensiva sob condições mais estreitas (pressão arterial < 150-185 mmHg), na prevalência de micro e macro angiopatias com monitoração em um período de 9 anos.

prati donaduzzi
Fls 6701
Proc. Nº 023/2023
Ass

Angina

Uma ampla revisão da literatura mundial (Mc Ainsh J, Davis JM e Cruickshank JM. Acta Therapeutical (1992); 18 (4): 373) comparou a eficácia do atenolol com outras classes de fármacos para terapia antianginosa. A revisão incluiu mais de 1.000 pacientes, a maioria de estudos duplo-cego randomizados. O atenolol foi benéfico para ambas as variáveis, subjetivas (ataque de angina ou consumo de gliceril trinitrato) e objetivas (teste de esforço), e foi considerado ao menos tão bom quanto outros betabloqueadores e outras classes de fármacos para angina estável e instável. Os resultados do estudo bem controlado de isquemia silenciosa com atenolol (Pepine CJ *et al.* Circulation (1994); 90(2): 762), sugeriram um efeito benéfico do tratamento com atenolol em pacientes com isquemia monitorada por eletrocardiograma ambulatorial (AECG). O atenolol reduziu incidentes de relatos de isquemia e melhorou incidentes de sobrevivência livre de eventos.

Arritmias cardíacas

Como com outros betabloqueadores, o atenolol está indicado para o tratamento de arritmias, inicialmente por via endovenosa e com a manutenção por via oral. Dados publicados mostraram que o atenolol é no mínimo tão eficiente quanto outros fármacos da mesma classe antiarrítmica, para tratamento de arritmias supraventriculares, fibrilação atrial e "flutter" atrial. A capacidade de reduzir arritmias ventriculares em infarto do miocárdio agudo é também bem reconhecida (Yusuf S, Sleight P, Rossi P *et al.* Circulation (1983); 67 (6) Part II). Embora betabloqueadores tenham uma função limitada no tratamento geral de taquiarritmias ventriculares com risco de vida, foram descritos sucessos com atenolol (Moore VE, Cruickshank JM (1992) Beta-blockers and Cardiac Arrhythmias. Editor: Deedwania PC, 181).

Infarto do miocárdio

As bases da indicação "intervenção precoce após infarto do miocárdio agudo" foram estudadas no estudo Oxford-Wythenshawe (Yusuf S, Sleight P, Rossi P *et al.* Circulation (1983); 67 (6) Part II) que mostrou reduções significativas nas dimensões do infarto, arritmia e dor no peito após uso de atenolol i.v.. Esses achados foram concretizados pelo ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival - Primeiro Estudo Internacional de Sobrevivência ao Infarto) em estudos envolvendo mais de 16.000 pacientes com infarto do miocárdio. O atenolol mostrou uma significativa redução na mortalidade (1 para 200 pacientes tratados) durante uma média de 7 dias de tratamento. A aplicação da indicação da intervenção tardia após infarto agudo do miocárdio foi baseada em uma revisão das publicações de dados de uso de betabloqueadores a longo prazo após suspeita de infarto do miocárdio. Embora os dados com uso de atenolol sejam muito limitados, a propriedade importante do bloqueio dos receptores beta-1 para a eficácia sugere que os betabloqueadores reduzem a mortalidade em 25-30% como foi observado com agentes não seletivos (propranolol e timolol) e beta-seletivos (metoprolol). O benefício era maior, quanto maior fosse a redução da frequência cardíaca de repouso (Kjerkshus JK. American Journal Cardiology (1986); 57: 43F). Isto mostra que esses tratamentos salvam vidas (Yusuf S, Peto R, Lewis J. Prog Cardiovas Disease (1985); XXVII (5): 335; Lancet 1982;1 (8282): 1159).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo (isto é, age preferencialmente sobre os receptores adrenérgicos beta-1 do coração), no entanto, a seletividade diminui com o aumento da dose. O atenolol não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Assim como outros betabloqueadores, o atenolol possui efeitos inotrópicos negativos, portanto, é contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada. Como ocorre com outros agentes betabloqueadores, o mecanismo de ação do atenolol no tratamento da hipertensão não está completamente elucidado.

É provável que a ação do atenolol na redução da frequência e contractilidade cardíacas faça com que ele se mostre eficaz na eliminação ou redução dos sintomas de pacientes com angina. É improvável que quaisquer propriedades adicionais do S-(-)-atenolol, em comparação com a mistura racêmica, originem efeitos terapêuticos diferentes. Atenolol é efetivo e bem tolerado na maioria das populações étnicas, apesar da possibilidade de sua resposta ser menor em pacientes negros. Atenolol é compatível com diuréticos, outros agentes anti-hipertensivos e agentes antianginosos.

Farmacocinética

A absorção do atenolol após administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40-50%), com picos de concentração plasmática ocorrendo de 2 a 4 horas após a administração. Os níveis sanguíneos do atenolol são consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo, e mais de 90% de atenolol absorvido alcança a circulação sistêmica na forma inalterada. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 6 horas, mas pode se elevar na presença de insuficiência renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação. O atenolol penetra muito pouco nos tecidos devido a sua baixa solubilidade lipídica, e sua concentração no tecido cerebral é baixa. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%). Atenolol é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária. Essa simplicidade de dose facilita a adesão do paciente ao tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

O atenolol é uma substância na qual adquiriu-se uma extensa experiência clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento, assim como outros betabloqueadores, não deve ser usado nas seguintes situações: conhecida hipersensibilidade ao atenolol ou aos outros componentes da fórmula, bradicardia, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbios graves da circulação arterial periférica, bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau, síndrome do nodo sinusal, feocromocitoma não tratado, insuficiência cardíaca descompensada.

Fls 6702
Proc. Nº 023/2023
Ass

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As precauções e advertências apresentadas a seguir devem ser consideradas para o atenolol, assim como para outros betabloqueadores.

Embora contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada, atenolol pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca tenham sido controlados. Deve-se tomar cuidado com pacientes cuja reserva cardíaca esteja diminuída.

Atenolol pode aumentar o número e a duração dos ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal, devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada por receptores alfa sem oposição. Uma vez que o atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo, seu uso pode ser considerado, embora se deva ter o máximo de cautela. Embora contraindicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica, este medicamento também pode agravar distúrbios menos graves da circulação arterial periférica. Atenolol deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução.

Atenolol pode modificar a taquicardia da hipoglicemia e pode mascarar os sinais de tireotoxicose. Como resultado da ação farmacológica, atenolol poderá reduzir a frequência cardíaca. Nos raros casos em que um paciente tratado desenvolver sintomas que possam ser atribuíveis a uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.

Este medicamento não deve ser descontinuado abruptamente em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica. Atenolol pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Estes pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações alérgicas. Atenolol pode causar um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos.

Uma vez que o atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo, seu uso pode ser considerado, embora se deva ter o máximo de cautela. Se ocorrer aumento da resistência das vias aéreas, o atenolol deve ser descontinuado e, se necessário, deve ser administrada terapia broncodilatadora (por exemplo: salbutamol). Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, com insuficiência renal e nas diferentes indicações, vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR.**

O uso desta medicação associada à terapia convencional pós infarto agudo do miocárdio pode aumentar a ocorrência de casos de embolia pulmonar.

Após a interrupção abrupta de certos agentes bloqueadores beta, ocorreram exacerbações da angina de peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio e arritmias ventriculares.

Como ocorre com outros betabloqueadores, quando é planejada a interrupção do atenolol, os pacientes devem ser cuidadosamente observados e aconselhados a minimizar a atividade física, sendo aconselhada a retirada da droga de forma gradual até a sua interrupção total. O paciente não deve interromper o tratamento sem a orientação do médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que o uso de atenolol resulte em comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, deve ser levado em consideração que ocasionalmente pode ocorrer tontura ou fadiga.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D

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

Atenolol atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Não foram realizados estudos sobre o uso de atenolol no primeiro trimestre e a possibilidade de danos fetais não pode ser excluída. Atenolol tem sido utilizado sob supervisão cuidadosa para o tratamento de hipertensão no terceiro trimestre. A administração de atenolol a gestantes para o controle da hipertensão de leve a moderada foi associada a retardo no crescimento intrauterino. O uso de atenolol em mulheres que estejam grávidas ou que possam engravidar requer que os benefícios antecipados sejam avaliados contra os possíveis riscos, particularmente no primeiro e no segundo trimestres de gravidez.

Há acúmulo significativo de atenolol no leite materno. Os neonatos nascidos de mães em uso de atenolol, durante a gravidez ou na amamentação, podem apresentar risco de hipoglicemia e bradicardia. Deve-se ter cuidado quando atenolol é administrado durante a gravidez ou para mulheres que estejam amamentando.

Crianças

Não há experiência clínica em crianças, por esta razão, não é recomendado o uso de atenolol em crianças.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento destes efeitos, particularmente em pacientes com função ventricular comprometida e/ou anormalidades de condução sinoatrial ou atrioventricular. Isso pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas substâncias deve ser administrada intravenosamente antes da descontinuação da outra por 48 horas. A terapia concomitante com di-hidropiridinas, como por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca latente. A associação de glicosídeos digitálicos com betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular. Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Se estas substâncias forem coadministradas, o betabloqueador deve ser descontinuado vários dias antes da retirada da clonidina. Se for necessário

Fls. 6703
Proc. Nº 023/2023
Ass.

substituir o tratamento de clonidina por betabloqueador, a introdução do betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção da administração da clonidina. Antiarrítmicos classe I (por exemplo a disopiramida) e amiodarona podem potencializar o efeito no tempo de condução atrial e induzir efeito negativo inotrópico. O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar os efeitos dos betabloqueadores. O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo: ibuprofeno, indometacina) pode diminuir os efeitos hipotensores dos betabloqueadores. O uso simultâneo de bloqueadores beta-adrenérgicos e AINEs pode resultar em aumento da pressão arterial. O uso concomitante de rivastigmina e beta-bloqueadores pode resultar em efeitos bradicárdicos aditivos. O uso simultâneo de atenolol e fingolimode pode resultar na diminuição da frequência cardíaca ou da condução atrioventricular, o que pode resultar em grave bradicardia ou ainda bloqueio do coração.
O uso simultâneo de lacosamida e de medicamentos que prolongam o intervalo PR pode resultar em risco aumentado de prolongamento do intervalo PR, bloqueio átrio-ventricular, bradicardia e taquiarritmia ventricular.
O uso concomitante do Iohexol e de bloqueadores beta-adrenérgicos pode resultar em um limiar mais baixo para reações de contraste, aumento do risco de reação ao contraste mais grave, eficácia reduzida ao tratamento bem como reação de hipersensibilidade.
Deve-se ter cautela ao administrar agentes anestésicos com atenolol. O anestesista deve ser informado e a escolha do anestésico deve recair sobre um agente com a menor atividade inotrópica negativa possível. O uso de betabloqueadores com substâncias anestésicas pode resultar em atenuação da taquicardia de reflexo e aumento do risco de hipotensão. Agentes anestésicos que causam depressão miocárdica devem ser evitados.

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.
Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido simples, circular, branco, não sulcado.
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
Este medicamento deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias. O paciente não deve utilizar atenolol se estiver em jejum por tempo prolongado.

Posologia
Hipertensão
A maioria dos pacientes responde a 1 dose única oral diária de 50 a 100 mg. O efeito pleno será alcançado após 1 ou 2 semanas. Pode-se conseguir uma redução adicional na pressão arterial combinando-se atenolol com outros agentes anti-hipertensivos.
Angina
A maioria dos pacientes com angina pectoris responde a 1 dose única oral diária de 100 mg ou 50 mg administrados 2 vezes ao dia. É improvável que se obtenha benefício adicional com o aumento da dose.
Arritmias cardíacas
Com a arritmia controlada, a dose de manutenção adequada é de 50 a 100 mg uma vez ao dia.
Infarto do miocárdio
Para pacientes que se apresentarem alguns dias após sofrerem um infarto agudo do miocárdio, recomenda-se 1 dose oral de 100 mg diários de atenolol para profilaxia a longo prazo do infarto do miocárdio.
Idosos
Os requisitos de dose podem ser reduzidos, especialmente em pacientes com função renal comprometida.
Crianças
Não há experiência pediátrica com atenolol e, por esta razão, não é recomendado para uso em crianças.
Insuficiência renal
Uma vez que atenolol é excretado por via renal, a dose deve ser reduzida nos casos de comprometimento grave da função renal. Não ocorre acúmulo significativo de atenolol em pacientes que tenham *clearance* de creatinina superior a 35 mL/min/1,73 m² (a faixa normal é de 100-150 mL/min/1,73 m²). Para pacientes com *clearance* de creatinina de 15-35 mL/min/1,73 m² (equivalente a creatinina sérica de 300-600 µmol/L), a dose oral deve ser de 50 mg diários. Para pacientes com *clearance* de creatinina menor que 15 mL/min/1,73 m² (equivalente a creatinina sérica > 600 µmol/L), a dose oral deve ser de 25 mg diários ou de 50 mg em dias alternados. Os pacientes que se submetem à hemodiálise devem receber 50 mg após cada diálise. A administração deve ser feita sob supervisão hospitalar, uma vez que podem ocorrer acentuadas quedas na pressão arterial. Se o paciente esquecer-se de tomar uma dose de atenolol, deve tomá-la assim que lembrar, mas o paciente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo.

Fls 6704
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento é bem tolerado. Em estudos clínicos, as possíveis reações adversas relatadas são geralmente atribuíveis às ações farmacológicas do atenolol. Os eventos adversos descritos a seguir, listados por sistemas, foram relatados com as seguintes definições de frequência: comum (_1/100 e < 1/10), incomum (_ 1/1.000 e < 1/100), raro (_1/10.000 e < 1/1.000) e muito raro (< 1/10.000) incluindo relatos isolados.

Desordens cardíacas

Comum: bradicardia.

Rara: piora da insuficiência cardíaca, desencadeamento de bloqueio cardíaco.

Desordens vasculares

Comum: extremidades frias.

Rara: hipotensão postural que pode ser associada à síncope, claudicação intermitente pode ser aumentada se esta já estiver presente, em pacientes susceptíveis ao fenômeno de Raynaud.

Desordens do sistema nervoso

Rara: tontura, cefaleia e parestesia.

Desordens psiquiátricas

Comum: depressão

Incomum: distúrbios do sono que podem ser notados com outros tipos de betabloqueadores.

Rara: alterações do humor, pesadelos, confusão, psicoses e alucinações.

Desordens gastrointestinais

Comum: distúrbios gastrointestinais.

Rara: boca seca.

Avaliações laboratoriais

Incomum: elevação dos níveis das transaminases.

Muito rara: aumentos na concentração de anticorpos antinucleares (ANA) foram observados. Entretanto a relevância clínica não é clara.

Desordens hepatobiliares

Rara: toxicidade hepática incluindo colestase intra-hepática.

Desordens do sangue e sistema linfático

Rara: púrpura e trombocitopenia.

Desordens da pele e tecido subcutâneo

Rara: alopecia, reações psoríaseformes na pele, exacerbação da psoríase e erupções cutâneas.

Desordens oculares

Rara: olhos secos e distúrbios visuais.

Desordens do sistema reprodutivo e mamas

Rara: impotência.

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino

Comum: embolia pulmonar

Rara: pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou com histórico de queixas asmáticas.

Desordens gerais

Comum: fadiga.

A descontinuação do medicamento deve ser considerada se, de acordo com critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo adversamente afetado por qualquer uma das reações descritas acima.

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

Os sintomas de superdosagem podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo.

O tratamento geral deve incluir: monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, uso de lavagem gástrica, carvão ativado e um laxante para prevenir a absorção de qualquer substância ainda presente no trato gastrointestinal, o uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque. Hemodiálise ou hemoperfusão também podem ser consideradas.

Bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou com marcapasso cardíaco. Se necessário, em seguida, pode-se administrar uma dose em *bolus* de 10 mg de glucagon por via intravenosa. Se necessário, esse procedimento pode ser repetido ou seguido de uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, dependendo da resposta obtida. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar um estimulante beta-adrenérgico, como a dobutamina (2,5-10 µg/kg/min) por infusão intravenosa. A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também poderia ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. Dependendo da quantidade da superdose ingerida, é provável que as doses indicadas sejam inadequadas para

reverter os efeitos cardíacos do bloqueio beta. Portanto, se necessário, a dose de dobutamina deve ser aumentada para que se atinja a resposta desejada de acordo com as condições clínicas do paciente.
O broncoespasmo pode geralmente ser revertido pelo uso de broncodilatadores.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls 6705
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0146
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	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452- GENÉRICO Notificação De alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	25 mg, 50 mg e 100 mg em embalagem com 30, 160, 200, 280, 300, 400, 600 ou 800 comprimidos.
09/09/2019	2134630/19-5	10452- GENÉRICO Notificação De alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADEVERSAS	VPS	25 mg, 50 mg e 100 mg em embalagem com 30, 160, 200, 280, 300, 400, 600 ou 800 comprimidos.
19/12/2015	1104055/15-6	10452- GENÉRICO Notificação De alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VPS	25 mg, 50 mg e 100 mg em embalagem com 30, 160, 200, 280, 300, 400, 600 ou 800 comprimidos.
29/08/2014	0721027/14-2	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	25 mg, 50 mg e 100 mg em embalagem com 30, 160, 200, 280, 300, 400, 600 ou 800 comprimidos.

Fls 6706
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 6707
Proc. Nº 023/2023
Ass

DOBRA

155.0 mm

ÓLEO CICATRIZANTE curativo DERMAEX

À base de Ácidos Graxos Essenciais (ácido oleico, ácido linoleico e ácido linolênico).

Apresentações: Frascos com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120,150, 200, 250, 300, 500, 750, 1.000, 2.000 e 4.000 mL. Frasco Spray com 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100, 120,150, 200, 250, 300 e 500 ml. Kit com 2, 3, 4 e 5 unidades da mesma apresentação.

Contém óleo de girassol (rico em ácidos graxos essenciais), triglicérides cáprico/caprílico de cadeia média, ácido láurico, vitaminas A e E, lecitina de soja e óleo de soja indicados para:

- Aplicação em pele íntegra, para prevenção de úlcera por pressão;
- Feridas agudas e crônicas, com ou sem infecção, de qualquer etiologia;
- Feridas com perda de tecido superficial e parcial;
- Dermatites peri-lesões;
- Queimaduras de primeiro e segundo grau;
- Dermatite amoniacal;
- Dermatites peri-gastrostomias, traqueostomias e drenos.

Precauções/Advertências: Utilizar técnica limpa ou asséptica para execução do procedimento (a escolha deve ser feita pelo profissional de acordo com características da lesão e do paciente). Evite contato com os olhos, caso aconteça enxágüe-os com água abundante. Em caso de irritação suspenda o uso. Mantenha fora do alcance de crianças. Para o uso durante a gravidez, consulte um médico. Este produto não deve ser utilizado com exposição ao sol. Conservar em local seco, fresco ao abrigo da luz. Não utilizar o produto se a embalagem estiver violada. Não utilizar este produto caso o paciente apresente hipersensibilidade a um de seus componentes. Não é recomendado o uso do produto mais que duas vezes ao dia pela possibilidade de ocasionar a hipergranulação do tecido. Em caso de hipergranulação ou hipersensibilidade suspender o uso e consultar o médico. Produto para uso externo, não deve ser ingerido. Não utilizar no bico do seio enquanto estiver amamentando. É recomendado o uso de luvas para quem manuseia o produto a fim de prevenir o risco de contaminação.

DOBRA

100.0 mm

DOBRA

155.0 mm

Contraindicação: Não utilizar em pacientes que possuem histórico de hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.
Não utilizar no bico do seio enquanto estiver amamentando.

Efeito adverso: Não existem relatos de efeitos adversos ao utilizar o produto.

Condições de armazenamento, conservação e/ou manipulação: Conservar em temperatura ambiente.

Modo de uso: Abrir a embalagem cortando a ponta do bico aplicador.

1. Para prevenir úlceras de pressão (escaras) - Passar na pele limpa 3 a 4 vezes ao dia, principalmente nas áreas mais fáceis de aparecer as feridas – ombros (lado e atrás), região do sacro e cóccix, nas costas, lateral externa da coxa, calcanhar, joelhos (frente e laterais).
2. Para tratar úlceras de pressão (escaras), úlceras diabéticas, úlceras de perna, feridas cirúrgicas abertas e outras lesões de pele crônicas e agudas.
a) Lavar a ferida com soro fisiológico ou água corrente, sem esfregar;
b) Secar somente em volta da lesão, nunca esfregar o meio da ferida para não destruir o tecido novo que seu corpo já está formando;
c) Aplicar Óleo Cicatrizante Curativo na ferida, cobrir com uma gaze e embeber esta gaze com mais óleo. Aplicar gazes em cima daquela úmida e fechar com adesivo (micropore ou esparadrapo) ou atadura.

Importante - Faça o curativo 1 ou no máximo 2 vezes por dia. A troca frequente do curativo reduz a temperatura no local da ferida, o que pode acarretar na hipergranulação do tecido que retarda o processo de cicatrização e pode levar até mesmo ao desenvolvimento de uma ferida complexa. Se você ainda tem dúvidas, procure um profissional capacitado (médico ou enfermeira) que possa lhe dar maiores informações sobre o tratamento. A substituição do curativo é recomendada de 12 a 24 horas.

O Óleo Cicatrizante Curativo pode ser removido com água morna e sabão neutro.

Fabricante: Nutriex Importação e Exportação de Produtos Nutricionais e Farmoquímicos Ltda. Rua 5 c/ Rua 6 c/ Rua 4 c/ Rua 7, Quadra Área Especial 01, Lote C, Galpão 02, Setor Araguaia, Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74.981-070. CNPJ: 06.172.459/0001-59. Registro ANVISA/MS nº.: 80451960191.
Responsável Técnico: Talita Ribeiro Santos CRF-GO 7066.
Local de Fabricação: Nutriex Indústria de Nutracêuticos Ltda. Avenida Brasil, nº 505, Quadra Área, Lote 01, Galpão 02, Jardim da Luz, Goiânia, Goiás, Brasil. CEP 74.850-545. CNPJ: 22.966.065/0001-29.
SAC: 0800 642 5858 | sac@nutriex.com.br | Indústria Brasileira

DOBRA

100.0 mm

0658716 - BULA DERMÁEX CORRELATO

Lkmtv PRODUTOS
contato:
62 3272 8950
criativos@nutriex.com.br

PB

Embalagem: ■ primária ☐ secundária ☐ terciária
Tipo: ------ Material: ------
Tamanho: 100 x 155 mm
Acabento especial: ------
Planta: ■ existente ☐ fornecedor ☐ apenas marcação

ATENÇÃO
- A verificação de planta técnica é de RESPONSABILIDADE do fornecedor/gráfica.
- Favor retornar layout em JPG para aprovação via email, com todas as especificações de medidas e cores.
- Para caso de primeira fotolito, enviar prova de impressão para aprovação. Sugerimos contratar o acompanhamento do material por um profissional de nossa equipe.

Obs.:
- layer separado

Fls 6708
Proc. Nº 023/2023
Ass

GLICONIL®

(glibenclamida)

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

comprimido

5 mg

Fls 6709
Proc. Nº 023/2023
Ass

GLICONIL®
glibenclamida
"MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA"
comprimido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 5 mg: embalagem contendo 30 e 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
glibenclamida.....5 mg
Excipientes QSP.....1 comprimido
(celulose microcristalina, amido, lactose, estearato de magnésio, dióxido de silício, talco).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento oral do diabetes mellitus não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis sanguíneos de glicose não podem ser controlados apenas por dieta, exercício físico e redução de peso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de glibenclamida no controle do diabetes tipo 2 pode ser comprovada no estudo multicêntrico envolvendo 15 centros de pesquisa, 4075 pacientes, divididos em vários grupos de análises, dentre eles, grupos usando metformina, insulina e glibenclamida. *Clauson, et al* demonstraram, em um estudo randomizado envolvendo 39 pacientes acompanhados por um ano, que a glibenclamida é eficaz e melhora o controle da glicemia a longo prazo. Fischer, et. al. comprovaram também a eficácia de glibenclamida em seu estudo com 77 pacientes diabéticos tipo 2, estudo este randomizado, duplo cego placebo controlado por 16 semanas, ou seja, comprovou uma melhora substancial no controle da glicose. Liu, et. al. comprovaram a eficácia de glibenclamida em conjunto com insulina no controle glicêmico dos mesmos, estudando pacientes diabéticos não insulino- dependentes por 12meses. Liu D. também afirma que essa terapia combinada induz a produção maior de insulina endógena.
Martin, et. al. publicaram um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 91 pacientes com diabetes tipo 2 por 1 ano, com resultados de eficácia da glibenclamida, diminuindo o peso dos pacientes e melhorando o controle de glicemia.

Referências Bibliográficas
1. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control whit metformin on complications is overweight patients whit type 2 diabetes (UKPDS34). Lancet 1998 Sep:352(9131):854-65.
2. Clauson P, et al. Daytime glibenclamida and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. Diabet Med. 1996 May: 13(5): 471-7.
3. Fischer S, et al. Influence of treatment whit acarbose or glibenclamida on insulin sesitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2003 Jan; 5(1): 38-44
4. Liu. D, ET AL. Combined insulin-glibenclamida therapy of NIDDM patients in primary health care. A follow-up study of its compliance and efficacy and review of the literature. Scand J Prim Health Care. 1990 Dec;8(4):213-7.
5. Martins S, et al. Change in patients body weight after 12 months of treatment whit glimepiride or glibenclamida in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective chort study. Diabetologia. 2003 Dec;46(12):1611-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de ação
GLICONIL® apresenta como princípio ativo a glibenclamida, antidiabético oral do grupo das sulfonilureias, dotado de potente ação hipoglicemiante. Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes (tipo 2), a glibenclamida reduz a concentração plasmática de glicose através da estimulação da liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito funciona em

Fls 6710
Proc. Nº 023/2023
Ass

interação com a glicose (melhora da resposta das células beta ao estímulo fisiológico da glicose) a glibenclamida também apresenta efeitos extrapancreáticos: ela reduz a produção de glicose hepática e melhora a ligação e a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos.

Propriedades farmacodinâmicas

Após dose única matinal, o efeito hipoglicemiante permanece detectável por, aproximadamente, 24 horas. Durante o tratamento a longo prazo, o efeito hipoglicemiante da glibenclamida se mantém, enquanto que os níveis de insulina voltam ao valor normal. A glibenclamida apresenta uma leve ação diurética e aumenta a depuração de água livre.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A glibenclamida é rapidamente absorvida após administração oral. A absorção da glibenclamida não é significativamente afetada pelos alimentos. É bem absorvida pelo trato gastrintestinal; os níveis séricos máximos ocorrem cerca de 2 a 4 horas após a dose oral e persistem por 24 horas.

O início da ação ocorre em aproximadamente em 1 hora a 90 minutos.

Distribuição

A biodisponibilidade de glibenclamida a partir dos comprimidos é de, aproximadamente, 70%. O pico de concentração plasmática é atingido após 2 a 4 horas.

A meia-vida sérica de glibenclamida após administração oral é de aproximadamente 2 a 5 horas, embora alguns estudos sugiram que em pacientes com diabetes mellitus possa haver meia-vida mais prolongada de 8 a 10 horas.

Não ocorre acúmulo de glibenclamida.

A ligação da glibenclamida às proteínas plasmáticas é maior que 98%; in vitro, esta ligação é predominantemente não iônica.

Metabolismo

A glibenclamida é completamente metabolizada pelo fígado. O principal metabólito é o 4-trans-hidroxiglibenclamida; outro é o 3-cis-hidroxiglibenclamida. Os metabólitos da glibenclamida apresentam alguma contribuição para o efeito redutor da glicemia no sangue.

Excreção

Os metabólitos da glibenclamida são excretados por via urinária e biliar. Aproximadamente 50% da dose são excretadas na urina e 50% por via biliar. A excreção se completa após 45 a 72 horas.

Farmacocinética em Populações Especiais

Pacientes com Insuficiência Renal: Em pacientes com insuficiência renal, há aumento da excreção de metabólitos na bile. Este aumento é dependente da gravidade da insuficiência renal.

Gestantes e Lactantes

A glibenclamida atravessa a placenta em pequenas quantidades. Assim como outras sulfonilureias, a glibenclamida é presumivelmente excretada no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GLICONIL® não deve ser administrado:

- em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo 1 ou diabetes juvenil), por exemplo, diabéticos com histórico de cetoacidose;
- no tratamento de cetoacidose diabética;
- no tratamento de pré-coma ou coma diabético;
- em pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves;
- em pacientes com hipersensibilidade a glibenclamida ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- em mulheres grávidas;
- em mulheres lactantes;
- em pacientes tratados com bosentana (vide "Interações Medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração de glibenclamida está associada com aumento do risco de mortalidade cardiovascular quando comparado ao tratamento com metformina ou glicazida. Este risco é especialmente observado em pacientes com doença coronariana diagnosticada.

Os sinais clínicos da hiperglicemia são: diurese frequente, sede intensa, boca seca, pele seca.

E os sinais clínicos da hipoglicemia são: fome intensa, sudorese, tremor, agitação, irritabilidade, cefaleias, distúrbios do sono, depressão do humor e distúrbios neurológicos transitórios (ex.: alterações da fala, visão e sensação de paralisia).

Fls 6711
Proc. Nº 023/2023
Ass

Em situações excepcionais de estresse (por exemplo, traumas, cirurgias, infecções febris), o controle da glicemia pode não ser adequado e a substituição temporária por insulina pode ser necessária para manter um bom controle metabólico.
As pessoas alérgicas a outros derivados de sulfonamidas também podem desenvolver uma reação alérgica à glibenclamida.

PRECAUÇÕES

Para atingir o objetivo do tratamento com GLICONIL®, isto é, controle adequado da glicemia plasmática, a aderência à dieta, a prática de exercícios físicos regulares e suficientes e, se necessário, a redução de peso, são tão necessários quanto à administração regular de GLICONIL®.
Durante o tratamento com GLICONIL® os níveis de glicose no sangue e na urina devem ser medidos regularmente. Além disso, recomenda-se a realização de determinações regulares da proporção de hemoglobina glicada.
O monitoramento dos níveis de glicose no plasma, e urina auxiliam na detecção de falha terapêutica, tanto primária quanto secundária.
De acordo com as diretrizes atuais (por exemplo, o consenso europeu para Diabetes Mellitus não insulino dependente NIDDM), o monitoramento de alguns outros parâmetros também é recomendado.
Quando iniciar o tratamento, o paciente deve ser informado quanto aos efeitos e aos riscos de GLICONIL® e quanto às interações com a dieta e com os exercícios físicos; deve-se ressaltar a importância da cooperação adequada por parte do paciente.
Assim como com qualquer outro medicamento redutor de glicose no sangue, é necessário que o paciente e o médico estejam cientes do risco de hipoglicemia.
Os fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:

- relutância (mais comumente em paciente idosos) ou incapacidade do paciente cooperar;
- subnutrição, horários irregulares das refeições ou refeições perdidas;
- desequilíbrio entre esforço físicoe ingestão de carboidratos;
- alterações na dieta;
- disfunção renal;
- disfunção hepática grave;
- superdosagem com GLICONIL®;
- distúrbios descompensados do sistema endócrino afetando o metabolismo dos carboidratos e da contraregulação da hipoglicemia (como por exemplo, em certos distúrbios da função tireoideana e insuficiência na pituitária anterior ou adrenocortical);
- uso concomitante com outros medicamentos (vide "Interações Medicamentosas");
- tratamento com GLICONIL® na ausência de qualquer indicação.

O paciente deve informar seu médico sobre os fatores citados acima e sobre episódios de hipoglicemia, uma vez que eles podem indicar a necessidade de um monitoramento cuidadoso.
Se tais fatores de risco de hipoglicemia estiverem presentes, pode ser necessária uma alteração na dosagem de GLICONIL®, ou do tratamento completo. Isto também se aplica em casos de surgimento de doença durante o tratamento ou toda vez que o estilo de vida do paciente mudar. Os pacientes idosos são particularmente susceptíveis à ação hipoglicêmica de medicamentos redutores de glicose. Pode ser difícil reconhecer hipoglicemia em idosos. As doses inicial e de manutenção devem ser conservadoras para evitar reações de hipoglicemia.
Estes sintomas de hipoglicemia, que refletem a contrarregulação adrenérgica corpórea (vide "Reações Adversas"), podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve gradualmente, quando há neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanitidina ou outros medicamentos simpatolíticos.
A hipoglicemia quase sempre pode ser rapidamente corrigida através da ingestão imediata de carboidratos (glicose ou açúcar tais como açúcar puro, suco de frutas ou chá adoçados com açúcar). Para esta finalidade os pacientes devem sempre levar consigo um mínimo de 20 g de glicose. Eles podem necessitar de auxílio de outras pessoas para evitar complicações.
Os adoçantes artificiais não são eficazes no controle da glicemia.
Apesar das medidas de controle terem sucesso inicialmente, a hipoglicemia pode ocorrer novamente. Os pacientes devem, portanto, permanecer sob constante observação.
A hipoglicemia severa ou episódios prolongados, os quais somente podem ser temporariamente controlados utilizando açúcar, requerem tratamento imediato e acompanhamento médico e, em alguns casos, cuidados hospitalares.
Se outras doenças surgirem durante o tratamento com GLICONIL®, o médico que está orientando o tratamento deve ser imediatamente informado.
Se tratado por outro médico (por exemplo, internações hospitalares após acidente, doença num feriado), o paciente deve informá-lo que é diabético e qual é o seu tratamento.

6712
Fls
Proc. Nº 025/2023

O tratamento dos pacientes com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) com sulfonilureias pode levar à anemia hemolítica. Uma vez que a glibenclamida pertence à classe das sulfonilureias, deve-se ter cautela em pacientes com deficiência de G6PD, e deve ser considerada, a utilização de um agente alternativo não-sulfonilureia.

Gravidez

GLICONIL® não deve ser administrado durante a gravidez (Vide "Contraindicações"). O tratamento com GLICONIL® ao seu médico. Recomenda-se que para estas pacientes, o tratamento seja substituído por insulina.

Lactação

Para prevenir uma possível ingestão através do leite materno, GLICONIL® não deve ser administrado durante a lactação. Se necessário, o tratamento com GLICONIL® deverá ser substituído por insulina, ou deverá interromper a amamentação.

População Especial

Pacientes idosos

A hipoglicemia ocorre com maior frequência em pacientes idosos que usam glibenclamida. Recomenda-se o uso de doses conservadoras em pacientes idosos para evitar hipoglicemia.

Outros grupos de risco

GLICONIL® não deve ser utilizado por pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves.

Risco de dirigir veículos ou realizar outras tarefas que exijam atenção

O tratamento de diabetes com GLICONIL® requer monitoramento constante. O estado de alerta e o tempo de reação podem ser prejudicados por episódios de hipo ou hiperglicemia especialmente no início ou após alteração no tratamento ou quando GLICONIL® não é tomado regularmente. Isto pode, por exemplo, afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Toxicidade Aguda

Segue abaixo a LD50 por administração oral:

Camundongo	> 15 g/kg de peso corpóreo
Rato	> 15 g/kg de peso corpóreo
Porquinho da Índia	> 15 g/kg de peso corpóreo
Coelho	> 10 g/kg de peso corpóreo
Cachorro	> 10 g/kg de peso corpóreo

A LD 50 para injeção intraperitoneal:

Rato	6,3 a 8,4 g/kg de peso corpóreo

Toxicidade Crônica

Doses orais diárias de 11 mg/kg de peso corpóreo (200 ppm) em ratos e 20 mg/kg de peso corpóreo por 18 meses em cachorros foram toleradas sem sinal de toxicidade.

Carcinogênese

Um estudo de oncogenicidade em camundongos administrando doses iguais ou inferiores a 3000 mg/kg de peso corpóreo, diariamente, por 2 anos não demonstrou promoção ou indução de carcinogenicidade.

Mutagênese

Um estudo de mutagenicidade em teste de Salmonela/microssoma (teste de Ames) não indicou mutagenicidade. Isto é confirmado através de várias investigações adicionais de mutagenicidade descritas na literatura.

Teratogênese

Os estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não apresentaram indicação de qualquer efeito teratogênico da glibenclamida. Entretanto, após doses muito elevadas (cem vezes a dose terapêutica diária máxima) administradas na fase de organogênese, foram observadas lesões embriotóxicas (malformações do olho). Tais lesões podem ser interpretadas como consequência da redução excessiva da glicemia plasmática e também podem ser causadas por hipoglicemia induzida pela insulina.

Após administração de doses muito elevadas de glibenclamida em ratas durante a gestação e lactação, foram descritas deformações dos ossos longos dos membros da prole. Estes resultados são considerados como sendo efeitos peri- e/ou pós-natal.

Quando doses excessivas são administradas em coelhas, morte fetal intrauterina foi mais frequente do que nos controles e ocorreram abortos. Existem resultados contraditórios com relação à incidência aumentada de óbito embriofetal intrauterino após administração de doses extremamente altas em ratas e camundongos fêmeas.

Foram observadas malformações em crianças de mulheres tratadas com glibenclamida durante a gravidez. Uma relação causal com a glibenclamida não pode ser excluída. Neste contexto, é importante apontar que um aumento na incidência de malformações é conhecido em mulheres com controle insatisfatório do diabetes, independente do tipo de tratamento.

Fls 6713
Proc. Nº 023/2023
ASS

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de GLICONIL® com outros fármacos pode levar à atenuação ou aumento indesejado de sua ação hipoglicemiante. Por esta razão, outros fármacos não devem ser usados sem o conhecimento do médico.

Associações não recomendadas

Bosentana: observou-se um aumento na incidência de elevação das enzimas hepáticas em pacientes recebendo glibenclamida concomitantemente com bosentana. Tanto a glibenclamida quanto a bosentana inibem a bomba de liberação de sal biliar, levando a um acúmulo intracelular de sais biliares citotóxicos. Portanto, esta associação não deve ser utilizada.

Interações que devem ser consideradas

Os pacientes que fazem uso de alguns medicamentos ou param de usá-los durante o tratamento com GLICONIL® podem apresentar alterações no controle da glicemia.

A glibenclamida é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP3A4. Isto deve ser levado em consideração quando a glibenclamida é coadministrada com indutores ou inibidores do CYP2C9.

Potencialização do efeito hipoglicemiante de GLICONIL®, em alguns casos hipoglicemia, pode ocorrer quando se usa os seguintes medicamentos: insulina e outros hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, ifosfamidas, inibidores da MAO, miconazol, ácido paramino-salicílico, pentoxifilina (uso parenteral em altas doses), fenilbutazona, azapropazone, oxifembutazona, probenicida, quinolonas; salicilatos, sulfimpirazona, sulfonamidas, agentes simpatolíticos tais como beta-bloqueadores, e guanetidina, claritromicina,tetraciclina, tritoqualina, trofosfamida.

A atenuação do efeito hipoglicemiante de GLICONIL® e consequente elevação do nível de glicose podem ocorrer quando há o uso concomitante dos seguintes medicamentos: acetazolamida, barbitúricos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina), e outras medicações simpaticomiméticas, glucagon, laxativos (após uso prolongado), ácido nicotínico (em altas doses), estrogênio e progestágenos, fenotiazínicos, fenitoína,hormônios tireoidianos e rifampicina.

Pode ocorrer potencialização ou redução de efeito de GLICONIL® em pacientes fazendo uso concomitante de antagonistas do receptor H2, clonidina e reserpina.

Sob a influência de drogas simpatolíticas, tais como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica da hipoglicemia podem ser reduzidos ou tornarem-se ausentes.

O uso de GLICONIL® pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

GLICONIL® pode elevar a concentração plasmática da ciclosporina e potencialmente levar a um aumento da sua toxicidade.

Portanto, recomenda-se o monitoramento e um ajuste na dose da ciclosporina quando estes medicamentos forem coadministrados.

O colesevelam se liga à glibenclamida e reduz a absorção da glibenclamida no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a glibenclamida é administrada pelo menos 4 horas antes do colesevelam. Portanto, a glibenclamida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes da administração do colesevelam.

Álcool: A ingestão aguda ou crônica de bebidas alcoólicas pode atenuar ou aumentar a ação hipoglicemiante de GLICONIL® de maneira imprevisível.

Alimentos: Até o momento não há dados disponíveis sobre a interferência de alimentos na ação de GLICONIL®.

Testes laboratoriais: Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de GLICONIL® em testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspecto físico:

Comprimido circular, biconvexo, sulcado, de cor branca, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A princípio, a dose de GLICONIL® é determinada pelo nível de glicemia desejado. A dosagem de glibenclamida deve ser a menor dose eficaz possível. O tratamento com GLICONIL® deve ser iniciado e monitorado pelo médico. O paciente deve tomar GLICONIL® nos horários e doses prescritos pelo médico.

Fls 6714
Proc. Nº 023/2023
Ass

Erros de ingestão, como por exemplo, esquecimento de uma dose, nunca poderá ser compensado tomando-se uma dose maior mais tarde. Medidas para lidar com estes erros (em especial, caso esquecer uma dose ou ignorar uma refeição) ou no caso, uma dose não pode ser ingerida no tempo prescrito, deve ser discutido e acordado antecipadamente entre médico e paciente.
GLICONIL® deve ser administrado por via oral, inteiro, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido.

Dose Inicial e Titulação da Dose
Dose inicial usual: ½ a 1 comprimido de GLICONIL® 5 mg uma vez ao dia.
Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com a menor dose eficaz possível. Isto se aplica particularmente aos pacientes que apresentam uma tendência a hipoglicemia (vide "Advertências e Precauções") ou que pesam menos que 50 kg.
Se necessário, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, isto é, em incrementos de no máximo ½ comprimido de GLICONIL® 5 mg em intervalos de uma a duas semanas, e que este aumento seja guiado através do monitoramento da glicemia plasmática.

Variação de Dose em Pacientes com diabetes bem controlada; doses máximas
Dose única usual: ½ a 2 comprimidos de GLICONIL® 5 mg. Uma dose única de 2 comprimidos de GLICONIL® 5 mg não deve ser excedida. Doses maiores devem ser divididas em no mínimo duas doses.
Dose diária usual: 1 ou 2 comprimidos. Exceder a dose diária total de 3 comprimidos não é recomendado, uma vez que doses diárias maiores, de até 4 comprimidos de GLICONIL® 5 mg, são mais eficazes apenas em casos excepcionais.

Distribuição das Doses
As doses e os horários devem ser decididos pelo médico levando-se em consideração o estilo de vida do paciente. Normalmente uma dose única diária de GLICONIL® é suficiente.
É recomendado que doses diárias de até 2 comprimidos de GLICONIL® 5 mg sejam administradas antes do desjejum (café da manhã) substancial ou antes da primeira refeição principal, e qualquer porção remanescente da dose diária total seja administrada antes do jantar. É muito importante não pular as refeições depois de ter tomado um comprimido.

Dose em Adultos Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 2
A dose é basicamente a mesma que para os adultos mais velhos.

Ajuste de Dose Secundário
Como a melhora do controle do diabetes é, por si própria, associada a uma maior sensibilidade à insulina, as necessidades de glibenclamida podem diminuir com a evolução do tratamento. Para evitar hipoglicemia, reduções momentâneas ou a suspensão do tratamento com GLICONIL® devem ser consideradas.
Correções de dosagem devem ser também consideradas sempre que:

- o peso do paciente se altera;
- o estilo de vida do paciente se altera;
- surgem outros fatores os quais causam aumento da susceptibilidade a hipo ou hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções").

Duração do Tratamento
O tratamento com GLICONIL® é normalmente de longo prazo.

Substituição de outro Hipoglicemiante oral por GLICONIL®
Não existe nenhuma relação de dose entre GLICONIL® e outros hipoglicemiantes orais. Quando houver a substituição por GLICONIL®, recomenda-se que seja adotado o mesmo procedimento utilizado para dose inicial, iniciando com doses diárias de ½ a 1 comprimido de GLICONIL® 5 mg. Este procedimento se aplica até mesmo nos casos onde o paciente está trocando uma dose máxima de outro hipoglicemiante oral por GLICONIL®.
Deve-se considerar a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante previamente utilizado. Um intervalo na medicação pode ser necessário para evitar qualquer potencialização de efeitos, implicando em risco de hipoglicemia.
A dosagem é prescrita através dos resultados de exames laboratoriais (doseamento de glicose no sangue e na urina).

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos de GLICONIL® 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 mastigado.
Os comprimidos de GLICONIL® devem ser engolidos sem mastigar com uma quantidade suficiente de líquido, como por exemplo, metade de um copo.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (≥1/10).

Fls 6715
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 calculado a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios de Metabolismo e Nutrição

Hipoglicemia (reação muito comum), às vezes prolongada e até mesmo com risco de vida, pode ocorrer como resultado da ação redutora da glicose sanguínea de GLICONIL®. Isto ocorre quando existe um desequilíbrio entre a dose de GLICONIL®, a ingestão de carboidratos (dieta), a realização de exercício físico e outros fatores que interfiram no metabolismo.

Os possíveis sintomas de hipoglicemia incluem: dor de cabeça, fome exagerada, náusea, vômito, cansaço, fadiga, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, incapacidade de concentração, vigilância e reação, depressão, confusão, distúrbios de fala, afasia, distúrbios visuais, tremor, paresia, distúrbios sensoriais, tontura, desamparo, perda do autocontrole, delírio, convulsões cerebrais, sonolência e perda de consciência incluindo coma, respiração superficial e bradicardia.

Além disso, podem estar presentes sinais de contrarregulação adrenérgica, tais como sudorese, pele pegajosa, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina pectoris e arritmias cardíacas.

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico severo (reação muito comum), pode assemelhar-se ao de um derrame.

Os sintomas de hipoglicemia quase sempre diminuem quando a hipoglicemia é corrigida.

Em casos isolados, a concentração sérica de sódio pode diminuir (frequência desconhecida).

Distúrbios Visuais

Especialmente no início do tratamento podem ocorrer distúrbios visuais temporários (frequências desconhecidas) devido à alteração dos níveis de glicose sanguínea. A causa é uma alteração temporária na turgidez e, portanto, do índice refrativo das lentes, o qual é dependente da glicemia.

Distúrbios Gastrintestinais

Podem ocorrer sintomas gastrintestinais tais como: dor abdominal (reação comum), vômitos (frequência desconhecida), diarreias (reação comum), náuseas (reação comum) e distensão abdominal (reação incomum). Entretanto, apesar da manutenção do tratamento, estes sintomas frequentemente diminuem e normalmente não há necessidade de descontinuar o tratamento com GLICONIL®.

Distúrbios Hepatobiliares

Pode haver hepatite (frequência desconhecida), elevação do nível das enzimas hepáticas (frequência desconhecida) e/ou colestase e icterícia, as quais podem regredir depois da suspensão de GLICONIL®, embora possam levar a risco de vida por insuficiência hepática (frequência desconhecida).

Distúrbios Hematológicos e no Sistema Linfático

Podem ocorrer alterações hematológicas potencialmente graves. Elas podem incluir casos de trombocitopenia leve a severa, apresentando como púrpura, pancitopenia (devido a mielossupressão), agranulocitose, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, e anemia hemolítica (todas as reações descritas são de frequências desconhecidas). A princípio, estas reações são reversíveis com a suspensão do tratamento com GLICONIL®.

Distúrbios do Sistema Imunológico

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, reações alérgicas ou pseudoalérgicas (frequência desconhecidas): podem ser diratamente devido à glibenclamida, mas também podem ser desencadeadas pelos excipientes. A alergia aos derivados de sulfonamida também pode ser responsável por reações alérgicas à glibenclamida. Reações leves na forma de urticária (frequência desconhecidas) podem evoluir para reações graves que implicam em risco de vida com dispneia e queda de pressão arterial, algumas vezes evoluindo para choque (frequência desconhecidas). Em caso de urticária, o médico deverá ser imediatamente notificado.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Foram observados prurido (frequência desconhecidas), erupções cutâneas (reação comum), reações bolhosas (frequência desconhecida), eritema multiforme (frequência desconhecida), dermatite esfoliativa (frequência desconhecida). Pode ocorrer hipersensibilidade da pele à luz (frequência desconhecida).

Em casos isolados pode surgir vasculite alérgica (frequência desconhecida) e, em algumas circunstâncias, pode implicar em risco de vida.

Investigações

A glibenclamida, como todas as sulfonilureias, pode causar ganho de peso (reação comum).

Se estas reações ocorrerem, médico deve decidir se a terapia com o GLICONIL® deve ser descontinuada ou não.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Fls 6716
Proc. Nº 023/2023
Ass

A superdose aguda bem como o tratamento com elevadas doses de glibenclamida a longo prazo podem levar a hipoglicemia severa, prolongada, com risco de vida.

Tratamento

Tão logo a superdose de GLICONIL® seja identificada, o médico deverá ser notificado imediatamente e o paciente deve ingerir açúcar imediatamente, se possível na forma de glicose, a menos que o médico já tenha assumido o tratamento desta superdose.

Um monitoramento cuidadoso deve ser dispensado ao paciente até que o médico considere que o paciente esteja fora de perigo. É importante lembrar que os sinais clínicos da hipoglicemia podem ocorrer novamente após sinais de uma recuperação inicial.

Algumas vezes, pode ser necessária a internação hospitalar, mesmo por medida de precaução. Em particular, superdoses significativas e reações severas com sintomas como perda de consciência ou outros distúrbios neurológicos sérios são emergências médicas e requerem tratamento e internação imediatos.

Se o paciente estiver inconsciente, indica-se uma injeção intravenosa de solução de glicose concentrada (por exemplo, para adultos iniciar com 40 mL de solução a 20%). Alternativamente em adultos, a administração de glucagon, por exemplo, em doses de 0,5 a 1,0 mg IV, SC ou IM, pode ser considerada.

Em particular quando houver o tratamento de hipoglicemia em bebês e crianças pequenas, a dose de glicose administrada deve ser cuidadosamente ajustada em vista da possibilidade de produzir uma hiperglicemia perigosa, e esta administração deve ser controlada através do monitoramento cuidadoso da glicemia.

Os pacientes que ingeriram uma quantidade de GLICONIL® que possa implicar em risco de vida, requerem atendimento médico de urgência para desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e o uso de carvão ativado).

Após a conclusão da reposição aguda de glicose, geralmente é necessária a administração de infusão de concentrações mínimas de glicose intravenosa, para evitar a recorrência de hipoglicemia. Os níveis glicêmicos do paciente devem ser cuidadosamente monitorados por no mínimo 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou a recaída da hipoglicemia pode persistir por vários dias.

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

III- DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0917.0064
Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681

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

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

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/05/2017	0962428/17-7	(10457) SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	- 5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30; - 5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500;
16/01/2020	0155935/20-4	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP:** III- DIZERES LEGAIS **VPS:** II- INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 9- Reações Adversas III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30; - 5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500;
05/03/2021	O expediente será gerado após o protocolo desta petição.	(10450) - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme Bula Padrão aprovada em 07/12/2020. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	- 5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30; - 5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500;

Fls 6717
Proc. Nº 023/2023
Ass

BIOMÉDICA
21 2635-7791
21 2635-7075
ESTEVES & ANJOS LTDA
CNPJ.: 02.704.301/0001-21 INSC. EST.: 75.791.135

Fls 6718
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÃO DE USO – NUTRIMED

Utilize técnica asséptica ao manusear o produto.

Para a correta utilização do produto, siga as instruções de uso abaixo:

1-Escolher o tamanho adequado;
2-Verificar se a embalagem está intacta;
3-Retirar o frasco da embalagem em local limpo e asséptico;
4-Retirar a tampa do frasco;
5-Colocar o frasco sobre uma base firme para não tombar;
6-Colocar a alimentação no frasco e tampá-lo imediatamente;
7-Transportar o frasco com a alimentação até o paciente;
8-Introduzir o equipo de alimentação enteral no adaptador até a sua vedação total;
9-Pendurar o frasco pela alça no suporte apropriado;
10-Iniciar o procedimento de infusão via oral ou nasal;
11-Destruir o frasco após o uso

PRECAUÇÕES:

- 2 anos de validade desde que a embalagem esteja inviolada.
- Seguir as instruções do fabricante do produto. A não observação do modo de uso, precauções e contraindicações pode levar a danos ao paciente.
- Armazenar o produto em local fresco e seco, ao abrigo de poeira, umidade e à temperatura ambiente (15 - 38° C). Transportar em caminhão fechado. Observar os cuidados de manuseio para não danificar a embalagem e o produto.
- Não utilizar o produto caso a sua embalagem esteja danificada ou seu prazo de validade esteja vencido.
- A embalagem somente deverá ser aberta no momento de sua utilização e em condições assépticas.
- O produto deve ser manipulado somente em local limpo e asséptico.
- Produto para uso em ambiente médico-hospitalar.
- Produto atóxico e apirogênico, não apresentando risco para quem o manuseia.
- Produto recomendado para uso profissional.
- O fabricante recomenda uso único.
- Não improvisar ou realizar adaptações ao produto.
- O descarte deste produto deve seguir os critérios de biossegurança vigentes.
- PRODUTO DE USO EXCLUSIVO ENTERAL, NÃO APLICAR NA VEIA.

Brasterápica
FARMACÊUTICA

6719
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

GLICEL® ADULTO

Nome Comercial: Glicel® Adulto

Substâncias Ativas: glicerol

Descrição do Produto: Cartucho com 1 Strip contendo 6 Supositórios de Glicerina Adulto (2,254g).

Registro no M.S.: "MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC Nº.199 DE 2006. AFE nº: 1.00.038-1"

Indicações: Laxante