Fls 8703
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como as complicações provenientes do tratamento com corticosteroides estão relacionadas à dose e duração do tratamento, deve-se fazer uma avaliação de risco/benefício para cada paciente.
Considerando que a administração de corticosteroides pode alterar os índices de crescimento e inibir a produção espontânea de corticosteroides em lactentes e crianças, o crescimento e desenvolvimento desses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente se eles forem submetidos a tratamento prolongado.
A corticoterapia pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.

Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos (incluindo intranasais, inalatórios e intraoculares). Se o paciente apresentar sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliar as possíveis causas desses distúrbios visuais, os quais podem incluir: catarata, glaucoma ou doenças raras como a corioretinopatia central serosa (CCS), reportada após o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos.

Uso pediátrico
O crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças sob corticoterapia prolongada devem ser cuidadosamente acompanhados, uma vez que esses medicamentos podem alterar o crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides.

Uso durante a gravidez e lactação
Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uma vez que não existem estudos adequados sobre a reprodução humana e corticosteroides, o uso de CRISPRED em gestantes, mulheres no período de amamentação ou em idade fértil requer que os possíveis benefícios sejam avaliados em relação aos riscos potenciais para a mãe e para o feto ou o lactente. Recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observados quanto aos sinais de hipoadrenalismo.
Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e também passam para o leite materno.
Foram relatados efeitos teratogênicos em ratos devidos à prednisona. Foi demonstrado que a prednisolona é teratogênica em camundongos, coelhos e hamsters. A malformação relatada predominantemente nos estudos sobre a prednisona e prednisolona foi a fenda palatina.

Devido ao fato dos corticosteroides atravessarem a barreira placentária, os filhos de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade da ocorrência rara de catarata congênita.
As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas diante da possibilidade de ocorrer insuficiência adrenal por estresse do parto.

Este medicamento pode causar *doping*.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Corticosteroides (incluindo prednisona) são metabolizados pela CYP3A4.
O uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina ou efedrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos.
A coadministração de CRISPRED com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, produtos que contenham cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir e cobicistate) pode levar ao aumento da concentração plasmática dos corticosteroides e possibilitar o aumento do risco de efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Deve-se considerar o benefício da coadministração *versus* esse risco potencial de efeitos sistêmicos, sendo que nos casos de risco, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Pacientes em tratamento com corticosteroides e estrogênios devem ser observados em relação à exacerbação dos efeitos do corticosteroide.
O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletores de potássio pode intensificar a hipopotassemia. O uso de corticosteroides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou de intoxicação digitálica associada à hipopotassemia. Os corticosteroides podem potencializar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Deve-se acompanhar com exames laboratoriais (dosagem principalmente de potássio) todos os pacientes em tratamento com associação desses medicamentos.

Fls 8704
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, podendo haver necessidade de reajustes posológicos.
Os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteroides ou do álcool, somados aos dos glicocorticoides, podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais.
Os corticosteroides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Nas hipoprotrombinemias, o ácido acetilsalicílico deverá ser usado com precaução, quando associado aos corticosteroides.
Quando os corticosteroides forem indicados para diabéticos, poderão ser necessários reajustes nas doses dos hipoglicemiantes.
O tratamento com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.

Interação com exames laboratoriais
Os corticosteroides podem alterar o teste de *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas e produzir resultados falsos negativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura entre 15 e 30°C. Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é de 36 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.

CRISPRED 5 mg são comprimidos biconvexos, liso, com 6,0 mm de diâmetro e de cor branca.
CRISPRED 20 mg são comprimidos planos, com sulco, com 10,5 mm de diâmetro e de cor branca.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
CRISPRED deve ser administrado por via oral, com um pouco de líquido, pela manhã.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas ao CRISPRED, que foram as mesmas relatadas para outros corticosteroides, são relativas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente, essas reações podem ser revertidas ou minimizadas pela redução da dose; esse procedimento é preferível à interrupção do tratamento com a droga.

Fls 8705
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações hidroeletrolíticas: retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, retenção de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão.
Alterações osteomusculares: fraqueza muscular, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular; agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*; osteoporose; fraturas por compressão vertebral; necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero; fratura patológica de ossos longos; ruptura de tendão.
Alterações gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia; pancreatite; distensão abdominal; esofagite ulcerativa.
Alterações dermatológicas: retardo na cicatrização, atrofia cutânea, pele fina e frágil; petéquias e equimoses; eritema facial; sudorese excessiva; supressão da reação a testes cutâneos; reações como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.
Alterações neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento; vertigem; cefaleia.
Alterações endócrinas: irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença); redução da tolerância aos carboidratos; manifestação de *diabetes mellitus* latente; aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos.
Alterações oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia e visão turva.
Alterações metabólicas: balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.
Alterações psiquiátricas: euforia, alterações do humor; depressão grave com evidentes manifestações psicóticas; alterações da personalidade; hiperirritabilidade; insônia.
Outras: reações de hipersensibilidade ou anafilactoides e reações do tipo choque ou de hipotensão.

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

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0151

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/05/2022.

Fls 8706
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8707
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*
		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	COMPOSIÇÃO 5. Advertências e precauções	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
18/03/2021	1055468/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
18/12/2019	3492914/19-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	***	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
05/02/2018	0094935/18-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosasões medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
13/10/2017	19500321/17-7	10756 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	***	***	***	***	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
31/08/2017	1851959/17-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2011	916216/11-0	Alteração Maior de Excipiente, Alteração Moderada do Processo de Produção	24/07/2017	COMPOSIÇÃO APRESENTAÇÕES	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
			***	***	***	***	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
04/02/2015	0102937/15-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula –	04/02/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula –	04/02/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Meticorten (Hypermarcas), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/06/2014.	VPS	Comprimidos de 5 mg em embalagens de 100 e 200 comprimidos . Comprimidos de 20 mg em embalagens

Fls 8708
Proc. Nº 023/2023
Ass

		RDC 60/12			RDC 60/12				de 200 comprimidos.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8709
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISPRED

prednisona

Comprimidos
5 mg e 20 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 8710
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
CRISPRED
prednisona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimido de
- 5 mg em embalagem com 200 comprimidos.
- 20 mg em embalagem com 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
CRISPRED 5 mg:
Cada comprimido contém 5 mg de prednisona.
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, copovidona e amido.

CRISPRED 20 mg:
Cada comprimido contém 20 mg de prednisona.
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, copovidona e amido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

Fls 8711
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico de prednisona comprimidos mostram que esse corticosteroide de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos. Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da prednisona no tratamento de doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides.

Referências bibliográficas:

1. Martindale The Complete Drug Reference. 35th Edition. 2007. Sean C. Sweetman Eds. pp 1342-1366; 1389-1392
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition. International Edition. Joel G. Hardman and Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman Eds. The McGraw Hill Companies Inc. 2001. pp 533; 631; 644; 912; 1187; 1244; 1433-1457.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CRISPRED contém prednisona, um esteroide adrenocortical sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides. Os glicocorticoides, tais como a prednisona, produzem intensos e diversos efeitos metabólicos e modificam a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos.
CRISPRED proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides.
A prednisona possui leve atividade mineralocorticoide.

Farmacodinâmica

Embora os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides sejam bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos são incertos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glicocorticoides naturais (cortisona e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, como a prednisona, são usados principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.
A prednisona não possui atividade mineralocorticoide clinicamente significativa; é, portanto, inadequada como agente isolado no tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal.
Análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a prednisona, são eficazes quando administrados por via oral. A prednisona administrada oralmente é rapidamente convertida em prednisolona biologicamente ativa.

Farmacocinética

A prednisona é convertida em prednisolona no fígado. Essa reação é catalisada pela enzima tipo 1 da desidrogenase 11-betahidroxiesteroide, que funciona de modo redutor. Os níveis de prednisolona são mensuráveis meia hora após a administração oral de prednisona em humanos. Os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 a 3 horas, e a meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas. O metabolismo da prednisona em prednisolona ocorre principalmente no fígado. Após a administração oral de prednisona em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, os níveis de prednisolona no soro foram significativamente menores do que aqueles observados em indivíduos normais.
Aparentemente, o nível de corticosteroide biologicamente efetivo é mais relacionado ao corticosteroide livre do que à concentração de corticosteroide total no plasma.
Nenhuma relação específica foi demonstrada entre o nível de corticoide no sangue (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, visto que os efeitos farmacodinâmicos dos corticoides geralmente persistem além do período dos seus níveis plasmáticos mensuráveis. Quando a meia-vida plasmática da prednisona é de aproximadamente 3 horas, a meia-vida biológica é de 12 a 36 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticoides foram determinadas por estudos essencialmente empíricos.
A teoria de que a supressão adrenal-pituitária-hipotalâmica pode ser minimizada se a dosagem de corticosteroide evitar a fase noturna sensitiva fornece uma base para administração de uma única dose matutina de prednisona em oposição a um quarto da dose diária total a cada 6 horas. Adicionalmente, uma vez que os efeitos da prednisona administrada oralmente pela manhã deixam de ser evidentes após 36 horas, esse corticosteroide pode ser recomendado para dosagens em dias alternados em pacientes que necessitam de doses de corticosteroide de manutenção por períodos prolongados.

Dados de estudos não clínicos

Toxicologia: doses orais elevadas de prednisona (≥ 5 g/kg) em ratos não causaram óbito.
Mutagenicidade e alterações da fertilidade: embora não tenham sido relatados estudos sobre efeitos mutagênicos induzidos pela prednisona, foram relatados resultados negativos em tais estudos realizados com a prednisolona. Os estudos sobre

Fls 8712
Proc. Nº 023/2023
Ass

reprodução e fertilidade não foram realizados com a prednisona. Entretanto, um estudo de um ano realizado em cães, mostrou que doses orais elevadas de prednisolona impedem o estro cíclico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Categoria B

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, foi relatada após administração de corticosteroides sistêmicos. Os corticosteroides só devem ser administrados a pacientes com suspeita ou identificação de feocromocitoma após uma avaliação apropriada de risco/benefício.

Poderão ser necessários ajustes posológicos durante remissões ou exacerbações da doença em tratamento, resposta individual ao tratamento e exposição do paciente a situações de estresse emocional ou físico, tais como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Poderá ser necessário monitoramento por um período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteroides.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante sua administração. Quando os corticosteroides forem usados, poderá ocorrer baixa na resistência ou dificuldade em localizar a infecção.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior (especialmente em crianças), glaucoma com risco de lesão do nervo óptico, aumento do risco de infecções oculares secundárias por fungos ou vírus.

Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água, e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, exceto quando utilizados em altas doses. Deve-se considerar a possibilidade de dieta com restrição de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola durante o tratamento com corticosteroides. Outras imunizações também deverão ser evitadas, principalmente em pacientes que estejam recebendo altas doses de corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. Entretanto, processos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, por exemplo, para a doença de Addison.

Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem ser orientados a evitar exposição à varicela ou ao sarampo e, se expostos, devem receber atendimento médico, principalmente no caso de crianças.

O tratamento com corticosteroides na tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é usado em associação com o esquema antituberculoso adequado.

Caso haja indicação de corticosteroide em tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, torna-se necessária a observação rigorosa, uma vez que pode ocorrer reativação da doença. Durante o tratamento prolongado com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Se a rifampicina for utilizada em um programa quimioprofilático, seu efeito intensificador do metabolismo hepático dos corticosteroides deverá ser considerado; o ajuste da dose do corticosteroide poderá ser requerido.

A menor dose possível de corticosteroides deve ser usada no controle da condição sob tratamento. Quando possível, a redução da dose deverá ser feita gradualmente.

Insuficiência secundária do córtex suprarrenal, induzida por medicamento, pode ser resultante da retirada muito rápida do corticosteroide, podendo ser minimizada mediante redução gradativa da dose. Tal insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação do tratamento; por essa razão, se ocorrer estresse durante esse período, a corticoterapia deverá ser reinstituída. Se o paciente já estiver fazendo uso de corticosteroide, a dose poderá ser aumentada. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar diminuída, deverão ser administrados concomitantemente sal e/ou mineralocorticoides.

O efeito dos corticosteroides é aumentado em pacientes com hipotireoidismo ou com cirrose.

Recomenda-se uso cauteloso em pacientes com herpes simples oftálmico pelo risco de perfuração da córnea.

Podem ocorrer transtornos psíquicos com o tratamento com corticosteroides. Os corticosteroides podem agravar condições preexistentes de instabilidade emocional ou tendências psicóticas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em: colite ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração, abscesso ou outra infecção piogênica; diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose; e *miastenia gravis*.

Fls 8713
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como as complicações provenientes do tratamento com corticosteroides estão relacionadas à dose e duração do tratamento, deve-se fazer uma avaliação de risco/benefício para cada paciente.
Considerando que a administração de corticosteroides pode alterar os índices de crescimento e inibir a produção espontânea de corticosteroides em lactentes e crianças, o crescimento e desenvolvimento desses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente se eles forem submetidos a tratamento prolongado.
A corticoterapia pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.

Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos (incluindo intranasais, inalatórios e intraoculares). Se o paciente apresentar sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliar as possíveis causas desses distúrbios visuais, os quais podem incluir: catarata, glaucoma ou doenças raras como a corioretinopatia central serosa (CCS), reportada após o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos.

Uso pediátrico
O crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças sob corticoterapia prolongada devem ser cuidadosamente acompanhados, uma vez que esses medicamentos podem alterar o crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides.

Uso durante a gravidez e lactação
Categoria B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uma vez que não existem estudos adequados sobre a reprodução humana e corticosteroides, o uso de CRISPRED em gestantes, mulheres no período de amamentação ou em idade fértil requer que os possíveis benefícios sejam avaliados em relação aos riscos potenciais para a mãe e para o feto ou o lactente. Recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observados quanto aos sinais de hipoadrenalismo.
Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e também passam para o leite materno.
Foram relatados efeitos teratogênicos em ratos devidos à prednisona. Foi demonstrado que a prednisolona é teratogênica em camundongos, coelhos e hamsters. A malformação relatada predominantemente nos estudos sobre a prednisona e prednisolona foi a fenda palatina.

Devido ao fato dos corticosteroides atravessarem a barreira placentária, os filhos de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade da ocorrência rara de catarata congênita.
As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas diante da possibilidade de ocorrer insuficiência adrenal por estresse do parto.

Este medicamento pode causar *doping*.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Corticosteroides (incluindo prednisona) são metabolizados pela CYP3A4.
O uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina ou efedrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos.
A coadministração de CRISPRED com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, produtos que contenham cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir e cobicistate) pode levar ao aumento da concentração plasmática dos corticosteroides e possibilitar o aumento do risco de efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Deve-se considerar o benefício da coadministração *versus* esse risco potencial de efeitos sistêmicos, sendo que nos casos de risco, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Pacientes em tratamento com corticosteroides e estrogênios devem ser observados em relação à exacerbação dos efeitos do corticosteroide.
O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletores de potássio pode intensificar a hipopotassemia. O uso de corticosteroides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou de intoxicação digitálica associada à hipopotassemia. Os corticosteroides podem potencializar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Deve-se acompanhar com exames laboratoriais (dosagem principalmente de potássio) todos os pacientes em tratamento com associação desses medicamentos.

Fls 8714
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, podendo haver necessidade de reajustes posológicos.
Os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteroides ou do álcool, somados aos dos glicocorticoides, podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais.
Os corticosteroides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Nas hipoprotrombinemias, o ácido acetilsalicílico deverá ser usado com precaução, quando associado aos corticosteroides.
Quando os corticosteroides forem indicados para diabéticos, poderão ser necessários reajustes nas doses dos hipoglicemiantes.
O tratamento com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.

Interação com exames laboratoriais
Os corticosteroides podem alterar o teste de *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas e produzir resultados falsos negativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura entre 15 e 30°C. Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é de 36 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.

CRISPRED 5 mg são comprimidos biconvexos, liso, com 6,0 mm de diâmetro e de cor branca.
CRISPRED 20 mg são comprimidos planos, com sulco, com 10,5 mm de diâmetro e de cor branca.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
CRISPRED deve ser administrado por via oral, com um pouco de líquido, pela manhã.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas ao CRISPRED, que foram as mesmas relatadas para outros corticosteroides, são relativas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente, essas reações podem ser revertidas ou minimizadas pela redução da dose; esse procedimento é preferível à interrupção do tratamento com a droga.

Fls 8715
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alterações hidroeletrolíticas: retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, retenção de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão.
Alterações osteomusculares: fraqueza muscular, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular; agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*; osteoporose; fraturas por compressão vertebral; necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero; fratura patológica de ossos longos; ruptura de tendão.
Alterações gastrintestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia; pancreatite; distensão abdominal; esofagite ulcerativa.
Alterações dermatológicas: retardo na cicatrização, atrofia cutânea, pele fina e frágil; petéquias e equimoses; eritema facial; sudorese excessiva; supressão da reação a testes cutâneos; reações como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.
Alterações neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento; vertigem; cefaleia.
Alterações endócrinas: irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença); redução da tolerância aos carboidratos; manifestação de *diabetes mellitus* latente; aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos.
Alterações oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia e visão turva.
Alterações metabólicas: balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.
Alterações psiquiátricas: euforia, alterações do humor; depressão grave com evidentes manifestações psicóticas; alterações da personalidade; hiperirritabilidade; insônia.
Outras: reações de hipersensibilidade ou anafilactoides e reações do tipo choque ou de hipotensão.

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

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0151

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/05/2022.

Fls 8716
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8717
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*
		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	COMPOSIÇÃO 5. Advertências e precauções	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
18/03/2021	1055468/21-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
18/12/2019	3492914/19-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	***	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
05/02/2018	0094935/18-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	***	***	***	***	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosasões medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
13/10/2017	19500321/17-7	10756 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	***	***	***	***	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
31/08/2017	1851959/17-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2011	916216/11-0	Alteração Maior de Excipiente, Alteração Moderada do Processo de Produção	24/07/2017	COMPOSIÇÃO APRESENTAÇÕES	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
			***	***	***	***	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	5mg e 20mg embalagem com 200 comprimidos
04/02/2015	0102937/15-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula –	04/02/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula –	04/02/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Meticorten (Hypermarcas), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/06/2014.	VPS	Comprimidos de 5 mg em embalagens de 100 e 200 comprimidos . Comprimidos de 20 mg em embalagens

Fls 8718
Proc. Nº 023/2023
Ass

		RDC 60/12			RDC 60/12				de 200 comprimidos.

Fls 8719
Proc. Nº 023/2023
Ass

airela
FARMACÊUTICA

VITAXON C

Airela Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimido efervescente

1G/comp. eferv.

Fls 8720
Proc. Nº 023/2023
Ass

airela

VITAXON® C
ácido ascórbico

APRESENTAÇÕES
Forma farmacêutica: comprimido efervescente
Concentração: 1 g de ácido ascórbico / comprimido efervescente
Apresentações: Cartucho contendo tubo com 10, 20 ou 30 comprimidos efervescentes - sabor laranja
Cartucho contendo tubo com 10 comprimidos efervescentes - sabor acerola

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
SABOR LARANJA
Cada comprimido efervescente contém:
ácido ascórbico (vitamina C)..... 1 g
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido efervescente
(Excipientes: ácido cítrico, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio anidro, ciclamato de sódio, sacarina sódica, corante laca amarelo nº 6, corante amarelo crepúsculo, sorbitol, macrogol, benzoato de sódio e aroma sólido idêntico ao natural de laranja).

SABOR ACEROLA
Cada comprimido efervescente contém:
ácido ascórbico (vitamina C)..... 1 g
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido efervescente
(Excipientes: ácido adipínico, ácido cítrico, corante amarelo crepúsculo, aroma de acerola, bicarbonato de sódio, óleo de silicone, corante vermelho Bordeaux e sacarose).

Componente do VITAXON® C	**% Ingestão Diária Recomendada (IDR) – Resolução RDC Nº 269/2005**				
	Adultos	Gestantes	Lactantes	Crianças	
				1 – 6 anos	7 – 10 anos
ácido ascórbico (vitamina C)	2.222,2%	1.818,18%	1.428,57%	3.333,3%	2.857,14%
Posologia diária	1 comprimido efervescente				

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado como suplemento vitamínico auxiliar do sistema imunológico.

Fls 8721
Proc. Nº 023/2023
Ass

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina C é indispensável para o perfeito funcionamento de todas as células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de oxirredução. Através de sua atuação no transporte de elétrons, intervém em diversas reações metabólicas, tais como: hidroxilação da prolina, durante a formação do tecido conjuntivo; oxidação das cadeias laterais de lisina em proteínas para fornecer hidroxitrimetil-lisina para a síntese de carnitina; síntese de noradrenalina e de hormônios corticóides pelas glândulas supra-renais; conversão do ácido fólico em sua forma ativa - ácido folínico; metabolização microssomal de drogas; metabolismo da tirosina. A vitamina C também desempenha importante papel na proteção do organismo contra infecções, aumentando a função bactericida do sangue, participando ainda na formação de anticorpos. Possui também a propriedade de neutralizar a ação tóxica de produtos metabólicos e de várias toxinas bacterianas. A vitamina C tem influência múltipla sobre o sangue, os órgãos hematopoiéticos e os vasos sanguíneos. Favorece a adesão das células endoteliais dos capilares, a ativação da trombina, e estimula a atividade da medula óssea (produção de trombócitos, leucócitos e eritrócitos; absorção e aproveitamento do ferro; ativação do ácido fólico).

O mau abastecimento orgânico de vitamina C pode ocorrer não só em conseqüência de alimentação deficiente, mas também devido a distúrbios de absorção, doenças infecciosas e ao estresse. A carência de vitamina C manifesta-se por cansaço, resistência diminuída à infecções, sangramentos mucosos e cutâneos, retardo no tempo de cicatrização de feridas, gengivite, perda de dentes, anemia e alterações cutâneas (hiperceratose, obstrução de folículos pilosos, etc.).

CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento VITAXON® C não deve ser utilizado nos casos de litíase urinária oxálica e úrica e insuficiência renal. Também não deve ser utilizado por pessoas que apresentem hipersensibilidade aos componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de cálculos renais ou pedras nos rins e insuficiência renal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

VITAXON C sabor laranja: não contém açúcar.

VITAXON C sabor acerola: Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes diabéticos, hipoglicêmicos, hipertensos e cardíacos devem procurar orientação médica antes de utilizarem VITAXON® C devido ao seu conteúdo de carboidratos e sódio.

Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Não existem advertências ou restrições específicas do uso do produto para pacientes idosos.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

VITAXON C sabor laranja: não contém açúcar.

Fls 8722
Proc. Nº 023/2023
Ass

airela
FARMACÊUTICA

VITAXON C sabor acerola: Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Este produto não deve ser utilizado concomitantemente com barbitúricos (fenobarbital, hexobarbital), já que pode ocorrer um aumento da necessidade diária do ácido ascórbico.

O uso simultâneo de vitamina C e deferoxamina pode levar a um aumento dos efeitos tóxicos ocasionados pelo ferro.

A utilização concomitante de vitamina C e salicilatos (ácido acetilsalicílico) pode aumentar a excreção desta vitamina pela urina.

A vitamina C pode interferir com o resultado de alguns exames laboratoriais, como determinação de glicemia, glicosúria, níveis séricos de transaminases, desidrogenase lática e bilirrubina. Além disso, podem ocorrer resultados falso negativos em pesquisa de sangue oculto nas fezes. Antes de realizar estes exames, é necessário interromper o uso do medicamento VITAXON® C.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Manter o tubo sempre bem fechado.

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

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

O medicamento VITAXON® C é apresentado em forma de comprimido efervescente de coloração laranja (sabor laranja) ou comprimido efervescente de coloração rosa (sabor acerola) e 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

Uso oral. Utilizar um comprimido efervescente ao dia, dissolvido em água (dose diária de 1 g de ácido ascórbico).

Caso haja esquecimento da administração de uma dose deste medicamento, retomar a posologia sem a necessidade de suplementação.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo provocar danos à saúde.

Este comprimido não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são pouco frequentes e de pequena intensidade, compreendendo problemas digestivos, principalmente diarreia, pirose, aumento da diurese, náuseas e vômitos.

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

SUPERDOSE

O uso de doses elevadas de vitamina C, por tempo prolongado, pode ocasionar o escorbuto de rebote.

Fls 8723
Proc. Nº 023/2023
Ass

airela
PHARMACÊUTICA

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.4493.0031

Farmacêutico Responsável: Rodrigo Rebelo Peters – CRF/SC 4116

AIRELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia SC 390, km 459, nº 500 – Bairro: Ilhota/Distrito Industrial

Pedras Grandes/SC – CEP: 88720-000

CNPJ: 01.858.973/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SIA: 0800 646 2010

sia@airela.com.br

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

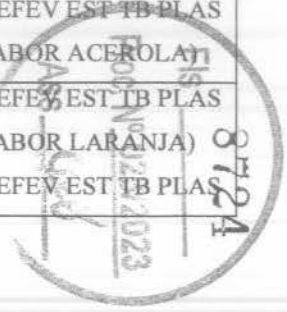


airela
PHARMACEUTICA

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/06/2014	0525441/14-8	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0525441/14-8	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	1 G COM EFEV EST TB PLAS X 10 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 20 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 30 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 10 (SABOR ACEROLA)
19/03/2019	0247551/19-1	10454- ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2019	0247551/19-1	10454- ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Dizeres Legais	VP/VPS	1 G COM EFEV EST TB PLAS X 10 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 20 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 30 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 10 (SABOR ACEROLA)
13/07/2020		10454- ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto	13/07/2020		10454- ESPECÍFICO – Notificação de		Dizeres Legais	VP/VPS	1 G COM EFEV EST TB PLAS X 10 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS



		de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				X 20 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 30 (SABOR LARANJA) 1 G COM EFEV EST TB PLAS X 10 (SABOR ACEROLA)

Fls 8725
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8726
Proc. Nº 023/2023
Ass

KOLLAGENASE

(colagenase)

Pomada dermatológica
0,6 U/g

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

Fls 3727
Proc. Nº 023/2023
Ass.

I-IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

KOLLAGENASE
COLAGENASE

APRESENTAÇÕES

Pomada Dermatológica 0,6 U/g.
Embalagens contendo 1 bisnaga de alumínio de 10 g, 30 g e 50 g + espátula plástica.
Embalagens contendo 10 bisnagas de alumínio de 30 g + espátula plástica.

USO DERMATOLÓGICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:	*Pomada dermatológica 0,6 U/g*
colagenase	0,6 U
veículo q.s.p. (vaselina líquida, vaselina sólida)	1,0 g

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kollagenase (colagenase) é destinada como agente desbridante enzimático, quando indicado o desbridamento, em feridas, úlceras e lesões necróticas, em geral. Promove o preparo do leito da ferida através da limpeza enzimática das áreas lesadas, com uma cicatrização uniforme e de forma mais rápida.

Esta indicação compreende: úlceras de diversas etiologias (de pressão ou por decúbito, varicosa, relacionada à diabetes, entre outros), gangrenas de extremidade; lesões por congelamento; condições associadas à difícil cicatrização; queimaduras; previamente ao enxerto cutâneo por sua ação no leito da ferida e feridas onde se torne necessário a limpeza por desbridamento enzimático da lesão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos *in vitro* e *in vivo* demostram a liquefação do tecido necrótico sem comprometimento do tecido de granulação[1,2]. A seletividade da colagenase derivada do *Clostridium histolyticum* pode ser atribuída, fisiologicamente, à presença de bainhas de glicosaminoglicanas presentes no colágeno intacto que atuam como uma barreira impedindo seu rompimento e ultrapassagem além do tecido necrótico/desvitalizado pela colagenase. Desta forma, compreende-se a efetividade com especificidade apenas para fibras de colágeno não viáveis da colagenase de *Clostridium histolyticum*, preservando o tecido viável de colágeno, e, portanto, favorecendo a cicatrização[3].

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento, pode ser utilizado em instalações de cuidados em longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação de tecido de granulação; promove a atração de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida[4]. Abramo e Viola[5], em estudo com 25 pacientes com lesões cutâneas de diferentes etiologias, demonstraram em seus resultados que a colagenase facilitou o processo de epitelização espontânea da área, preparando a região para o enxerto cutâneo posterior. Considera-se

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

Fls 8728
Proc. Nº 023/2023
Ass

dentro das vantagens clínicas do uso de agentes enzimáticos à base de colagenase a remoção do tecido necrótico e desvitalizado, aplicação sem dor, aumento de proliferação e migração de queratinócitos com mínima perda sanguínea[6].

Referências:
(1) *Herman IM. Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation in vitro: insights into the cellular responses to injury and wound healing. Wounds. 1996; 8:33–42. Apud: Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds. 2005; 4:112-24.*
(2) *Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. Ostomy Wound Manage. 2008; 54(8):16-34.*
(3) *Miller JD, Carter E, Hatch DC, Zhubrak M, Giovinco NA, Armstrong DG. Use of collagenase ointment in conjunction with negative pressure wound therapy in the care of diabetic wounds: a case series of six patients. Diabet Foot Ankle. 2015;6:24999.*
(4) *Jung W, Winter H. Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice. Clin Drug Invest. 1998; 15(3):245-52.*
(5) *Abramo AC, Viola JC. Ação da colagenase na recuperação das feridas de etiologia diversa. Rev. Bras. Cir. 1982; 72(5):313-6.*
(6) *Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds. 2005; 4:112-24.*

Uma diretriz norte-americana elaborada por equipe multidisciplinar envolvida no tratamento de feridas em solicitação a *Wound Healing Society* (WHS), publicada em 2006, recomendou, em nível de evidência II, para controle da infecção em úlceras relacionadas ao diabete, a remoção de todo tecido necrótico ou desvitalizado através de desbridamento (inclusive enzimático). Após desbridamento inicial deve-se planejar a manutenção da limpeza do leito da ferida[7]. Estudo retrospectivo com 64 pacientes com úlcera de pressão, sob tratamento combinado com colagenase e pressão negativa *vs* 47 pacientes sob pressão negativa apenas, demonstrou mudanças estatisticamente significantes em elementos chave da pontuação de BWAT (*Bates-Jensen Wound Assessment Tool*), com redução na velocidade para cicatrização e na redução do tecido necrótico no tratamento combinado[8]. Atualização das recomendações para o tratamento de úlcera venosa pela WHS em 2012, reportou o uso de colagenase como efetivo e bem tolerado em feridas crônicas, com melhora da cicatrização e redução dos custos relacionados ao cuidado[9]. Avaliação de resultados de desbridamento em 119 crianças com queimaduras de espessura média, sem infecção presente, que foram submetidas a tratamento com colagenase isolada, colagenase associada ao tratamento cirúrgico ou tratamento cirúrgico isolado, demonstrou redução em internação e transfusões no grupo com colagenase isolada[10].

Referências:
(7) *Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. Wound Repair Regen. 2006; 14(6):680-92.*
(8) *McCallon SK, Frilot C. A retrospective study of the effects of clostridial collagenase ointment and negative pressure wound therapy for the treatment of chronic pressure ulcers. Wounds. 2015; 27(3):44-53.*
(9) *Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: what's new in five years? Wound Repair Regen. 2012; 20(5):619-37.*
(10) *Ozcan C, Ergün O, Celik A, Cördük N, Ozok G. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. Burns. 2002; 28(8):791-4.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A colagenase é uma preparação proteolítica enzimática obtida a partir de processos fermentativos da bactéria *Clostridium histolyticum*, constituída por uma série de peptidases, das quais o componente principal é a colagenase (EC 3.4.24.3). A colagenase tem a propriedade de decompor o colágeno em seu estado nativo, nas regiões helicoidais, e degrada o substrato N-carbobenzoxi-glicil-L-propil-glicil-glicil-L-propil-L-alanina.

A matéria prima colagenase utilizada para a produção de Kollagenase provém da cepa T248 do *Clostridium-histolyticum*. Esta cepa foi isolada e identificada a partir de amostras da biodiversidade brasileira, pelo Laboratório Cristália, seguindo criteriosa metodologia de fenotipagem e genotipagem de acordo com normas estabelecidas pelo Instituto Brasileiro do Meio

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

Fls 8729
Proc. Nº 023/2023
Ass

Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), endossado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN).

A colagenase do *Clostridium histolyticum* T248 é produzida sem o uso de insumos de origem animal.

Propriedades farmacodinâmicas

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrótico no ferimento. Há diferentes métodos de limpeza das feridas.

A aplicação tópica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A colagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrótico e, consequentemente, facilitando o processo de cicatrização. O tecido necrótico está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido após a digestão desses filamentos. Colagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido.

Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, não afeta proteínas fibrosas ou globulares.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase.

A limpeza completa da lesão ocorre num período de 1 a 14 dias, sendo que na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros seis dias de tratamento. O efeito ótimo da colagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele com concentrações nos líquidos orgânicos associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de receptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a colagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significantemente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação tópica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Lee e Ambrus, publicaram a avaliação de formação de anticorpos anti-colagenase, através de estudo em animais, cabra, ovelha e macaco (*Macaca arctoides*), após injeções semanais (até cinco semanas), em dois locais, de preparado de colagenase. Foram colhidas amostras plasmáticas basais e semanais com os seguintes encontros em títulos de anticorpos: macaco (1:8), cabra (1:4) e ovelha (1:32), sendo considerada reagente padrão, a titulação obtida em ovelha. Prosseguiram o estudo com aplicações diárias (4 semanas) de colagenase, pomada, em macacos e amostras séricas foram coletadas antes do início de tratamento, duas horas após e 1 semana após o final de tratamento. Os autores relataram, em seus resultados, a ausência de colagenase 2 horas após a última administração e ausência de anticorpos anti-colagenase em 1 semana. Estes encontros levaram à observação dos autores do baixo risco de reações anafilactoides pelo uso da colagenase. Os autores também relatam a coleta de amostras de sangue de 10 pacientes tratados com colagenase antes do tratamento e após 6 a 30 dias do final de tratamento e, novamente, não demonstraram colagenase circulante ou anticorpos anticolagenase.[14]

Referência:

(14) Lee LK, Ambrus JL. Collagenase therapy for decubitus ulcers. Geriatrics. 1975;30(5):91-3, 97-8.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A Kollagenase é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à colagenase ou a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se não houver melhora após 14 dias, o tratamento com Kollagenase deve ser descontinuado.

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

Fls 8730
Proc. Nº 023/2023
Ass

A faixa de pH ótimo da colagenase situa-se entre 6 e 8. Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. A atividade enzimática também é afetada adversamente por detergentes e íons de metais pesados, tais como mercúrio e prata, que são utilizados em alguns antissépticos. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que diminuem o pH. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. Soluções de limpeza tais como peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril são compatíveis com colagenase.

Com a finalidade de evitar a possibilidade de infecção ou reinfecção, recomenda-se observar higiene pessoal rigorosa durante o procedimento de desbridamento de feridas. Antes da aplicação, deve-se fazer a limpeza do local com soro fisiológico estéril, removendo-se todo o material necrótico e exsudatos, que impedem a cicatrização. A limpeza do local da aplicação potencializará a ação da enzima.

A pomada deve ser aplicada, cuidadosamente, dentro da área lesada. Um leve eritema transitório tem sido notado no tecido circundante, particularmente quando a aplicação da pomada não é restrita à ferida.

Deverá ser evitado contato do medicamento com os olhos e com a mucosa da cavidade oral. Kollagenase não deve ser utilizada por outras vias que não a indicada. Uma vez que a enzima é uma proteína, pode ocorrer sensibilização após o uso prolongado.

Pacientes debilitados devem ser monitorados para infecções bacterianas sistêmicas devido à possibilidade teórica de enzimas desbridantes poderem aumentar o risco de bacteremia.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: como não foram realizados estudos em mulheres grávidas, apesar de não haver evidências de efeito teratogênico, colagenase só deve ser administrada nos primeiros três meses de gravidez quando estritamente indicada. Categoria de risco na gravidez: C.

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

Uso na lactação: como a colagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável.

Uso pediátrico: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes pediátricos.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

Uso em pacientes diabéticos: não há restrições para o uso em pacientes diabéticos. **Advertência: o procedimento de umidificação de gangrenas secas deve ser realizado com rígido acompanhamento e cautela, pelo risco de conversão para gangrena úmida.**

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que colagenase exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de outros medicamentos e soluções tópicas pode diminuir a eficácia terapêutica da Kollagenase.
Kollagenase não deve ser utilizada na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas (como a solução de Burow), pois a atividade da colagenase será inibida. Tirotricina, gramicidina e tetraciclinas não devem ser utilizadas localmente com colagenase. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada.
A colagenase é compatível com peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril.

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapiru/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

8731
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kollagenase deve ser armazenada dentro de sua embalagem original.
Conservar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. Fechar a bisnaga após o uso.

Prazo de validade
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses a partir de sua 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
Kollagenase apresenta-se como uma pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanho, com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do medicamento.
Recomenda-se aplicar a pomada, cuidadosamente, dentro da área lesada.
Uso tópico. Evitar contato com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

A finalidade do uso de Kollagenase é de desbridamento enzimático de lesões superficiais. Para obter sucesso no tratamento, deve ser observado o seguinte:
1. Kollagenase deve ter um contato pleno com toda a área lesada; a pomada deve ser aplicada uniformemente, com espessura de cerca de 2 mm, uma vez ao dia. Não há uma dose fixa do medicamento, uma vez que a dose a ser utilizada depende do tamanho da lesão. O efeito nas crostas necróticas é mais eficaz, abrindo-se um corte no centro e em alguns casos nas margens, seguido de aplicação da pomada, tanto por baixo da crosta como por cima.
2. O tratamento de úlceras varicosas pode ser facilitado pelo uso de uma bandagem comprimindo o local e, em casos de distúrbios de circulação sanguínea, úlceras diabéticas ou de causa neurológica, pelo tratamento adequado com medicamentos. Para garantir sucesso no tratamento enzimático da ferida com Kollagenase, o local deve estar úmido o suficiente durante o tratamento; desta forma, não se deve procurar secar a lesão, pois a presença de umidade aumenta a atividade enzimática. Material necrótico completamente seco ou duro deve ser amolecido primeiramente, por meio de compressas úmidas. Após a aplicação da pomada, cobrir a lesão com gaze e umedecê-la com água destilada ou soro fisiológico estéril. **Advertência ao paciente diabético:** o procedimento de umidificação de gangrenas secas deve ser realizado com rígido acompanhamento e cautela, pelo risco de conversão para gangrena úmida.
3. O curativo com Kollagenase deve ser trocado diariamente. Em alguns casos, para o aumento da atividade enzimática, a aplicação da pomada duas vezes ao dia pode ser necessária. A aplicação de uma grande quantidade do medicamento não é necessária e não irá melhorar o processo de limpeza da ferida.
4. Antes de aplicar Kollagenase, todo material necrótico desprendido deve ser removido com uma gaze embebida em soro fisiológico estéril ou outra solução compatível (a critério médico), seguida da aplicação de soro fisiológico estéril. Isto se faz também através de pinça, espátula ou por lavagem, tendo o cuidado de não utilizar detergente ou sabões.
5. Cobrir as bordas das feridas com pasta de óxido de zinco ou outra semelhante, rotineiramente ou quando irritadas.
6. O tratamento com Kollagenase deve ser finalizado quando a retirada do tecido necrótico for completada, o tecido de granulação estiver bem estabelecido e o local da ferida estiver limpo. Na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros 6 (seis) dias de tratamento.
7. Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com Kollagenase deve ser descontinuado.

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5000
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

8732
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): ardência e dor.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido e eritema.
Reações com frequência desconhecida: irritação, eczema, hiperemia local e reações de hipersensibilidade. Foi relatado um caso de manifestação sistêmica de hipersensibilidade à colagenase em um paciente tratado por mais de um ano com uma combinação de colagenase e cortisona.
Nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose. Não há evidências de absorção sistêmica da colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.
Portanto, é pouco provável que ocorra superdose com o uso tópico de colagenase. A ação da enzima é interrompida, se isto for desejável, pela aplicação da solução de Burow USP (pH 3,6 – 4,4) à lesão. Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de colagenase, provocar vômito pode ser útil e, se necessário, lavagem gástrica.

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e prazo de validade: vide bisnaga/caixa.
Reg. MS Nº 1.0298.0431
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/01/2022.

R_0431_01

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 374 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05360-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

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	Número do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2016	1989768165	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	------	----------	1ª submissão no bulário eletrônico	VP/VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS ; 1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 15 G + ESP PLAS; 1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS;
22/07/2016	2109686164	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	------	----------	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS
09/12/2016	2581280167	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	------	----------	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 15 G + ESP PLAS; 1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS;
09/12/2016	2582141165	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	------	----------	Retirada da frase de aprovação do documento eletrônico. (conforme guia)	VP/VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS ; 1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 15 G + ESP PLAS; 1,2 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 1,2 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS;
16/02/2017	0264614175	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	------	----------	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

Fls 8733
Proc. Nº 02/2023
Ass

17/04/2020	1180763206	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	-------	----------	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS
25/04/2021	1584191210	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	----------	-------	----------	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS
26/01/2022	Objeto deste pleito	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	----------	-------	----------	Adequação da via de administração conforme vocabulário controlado	VP/VPS	0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 10 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 30 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 01 BG AL X 50 G + ESP PLAS; 0,6 U/G POM DERM CT 10 BG AL X 30 G + ESP PLAS

☐ Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13.974-632 Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ Unidade V – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ Unidade VIII – Av. das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

Fls 8734
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8735
Proc. Nº 023/2023
Ass



Abaixador de Língua Embalado Individual – 100 Unid.

SKU: 56029Categorias: Abaixador de Língua, Médico Hospitalar

DESCRIÇÃO

Fabricado com madeira de reflorestamento, os abaixadores de língua Theoto, são homologados pelo Ministério da Saúde.
Aviso: Material não estéril para uso médico, descartar após o uso.

Código:	56029
Material:	Madeira
Embalagem:	Embalado
Cor:	Natural
Quantidade:	20 x 100
Dimensão	140 X 13

Fls 8736
Proc. Nº 023/2023
Ass.



FIO DE SUTURA CIRÚRGICA ÁCIDO POLIGLICÓLICO

Sobre o fio de Ácido Poliglicólico

O Ácido Poliglicólico é um fio de sutura cirúrgica sintética absorvível, estéril. É composto de homopolímero de Ácido Glicólico e uma camada de Estearato de Cálcio. O homopolímero vem demonstrando características não antigênicas e não pirogênicas, sua absorção provoca reação mínima no tecido. A sutura é apresentada na forma tingida, durante a polimerização com D+C violeta nº 2 e não tingida (natural).

O fio de sutura sintético absorvível está de acordo com as exigências da Farmacopéia Européia (EP) e Farmacopéia Brasileira para suturas cirúrgicas absorvíveis sintéticas e com as exigências estabelecidas pela Norma NBR 13.904 da ABNT (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS) de fios para suturas cirúrgicas.

Indicações

A sutura de Ácido Poliglicólico é indicada para uso em aproximação dos tecidos moles em geral e/ou ligadura, exceto o uso em cirurgias oftalmológicas, cardiovasculares ou neurológicas.

Absorção

A absorção uniforme ocorre de 56 a 70 dias.

Apresentação

A sutura de Ácido Poliglicólico é apresentada nos números cirúrgicos 12-0 a 5 e métrico 0,01 a7. A sutura é apresentada estéril em comprimentos preestabelecidos com 01 (uma) ou 02 (duas) agulhas de vários tipos e esterilizado em óxido de etileno.

Validade

A sutura de Ácido Poliglicólico tem validade de 3 (três) anos após a data de Fabricação.

CAIXA COM 24 e 36 ENVELOPES
PRODUTO DE USO ÚNICO. ESTÉRIL. NÃO RE-ESTERILIZAR.
DESCARTAR ENVELOPES ABERTOS E NÃO UTILIZADOS.
MÉTODO DE ESTERILIZAÇÃO: ÓXIDO DE ETILENO
Registro no Ministério da Saúde Nº 10243410025

Fls 8737
Proc. Nº 023/2023
Ass.

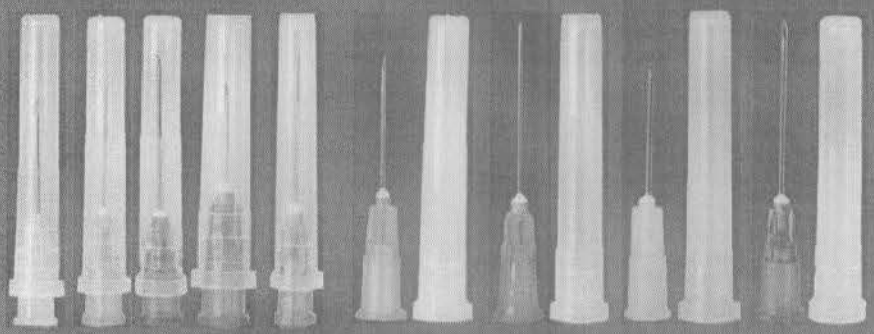
SR
SALDANHA RODRIGUES LTDA.
Qualidade e tecnologia em suas mãos

Agulha Hipodérmica

• Agulha ultra afiada com bisel trifacetado para minimizar o desconforto;
• Canhão codificado por cor, facilitando a identificação rápida e precisa, seguindo os padrões da NBR ISO 6009.

Hypodermic Needle

• Ultra sharp needle with three-faceted bevel to minimize discomfort;
• Color-coded cannon, facilitating quick and accurate identification, following ISO 6009 standards.



Calibre (mm)	Calibre (pol)	Cor do Canhão	
8x0,30 30	G 5/16"	Amarelo	
12,7x0,30	30 G 1/2"	Amarelo	
13x0,30	30 G 1/2"	Amarelo	
13x0,33	29 G 1/2"	Vermelho	
13x0,38	27,5 G 1/2"	Cinza Claro	
13x0,45	27 G 1/2"	Cinza Médio	
13x0,45	27 G 1/2"	Marrom	
20x0,55	24 G 3/4"	Púrpura Médio	
20x0,9	20 G 3/4"	Amarelo	
25x0,6	23 G 1"	Azul	

Calibre (mm)	Calibre (pol)	Cor do Canhão	
30x0,6	23 G 1 1/4"	Azul	
25x0,7	22 G 1"	Preto	
25x0,8	21 G 1"	Verde	
30x0,7 x	22 G 1 1/4"	Preto	
30x0,8	21 G 1 1/4"	Verde	
40x0,7	22 G 1 1/2"	Preto	
40x0,8	21 G 1 1/2"	Verde	
40x0,9	20 G 1 1/2"	Amarelo	
40x1,2	18 G 1 1/2"	Rosa	
40x1,6	16 G 1 1/2"	Branco	

** Disponível em outros calibres. Consulte nosso comercial.*

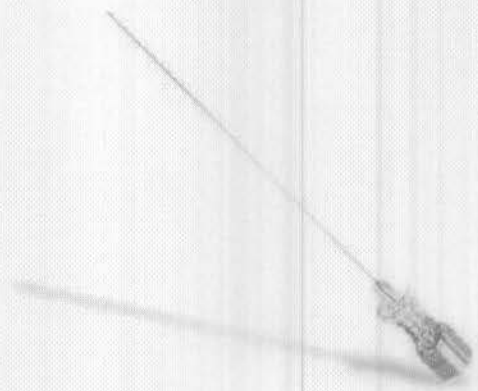
Indicações de uso

Agulha hipodérmica é indicada para aspirar, aplicar, injetar, irrigar fluidos.

Indication of use

Hypodermic needle is indicated for aspirating, applying, injecting, irrigating fluids.

Fls 8738
Proc. Nº 023/2023
Ass



Agulha Para Raqui Espinhal Descartável (Quincke) - Procare 26G x 3 1/2" 0,45 x 90 mm

As **Agulhas Para Raqui Anestesia Espinhal - Procare** são dispositivos utilizados na punção do espaço espinhal para injeção de anestésicos ou coleta de líquor. Possuem um mandril que impede a entrada de tecido ou gordura na cânula da agulha, até que a mesma chegue ao local indicado do procedimento.
Bisel tipo **"Quincke"**, com ponta biselada e anatômica, codificado por cores.
Canhão luer lock com visor translúcido e inteiramente cônico.

Características:

- Dispositivo utilizado na punção do espaço espinhal para injeção de anestésicos ou coleta de líquor;
- Possui mandril, que impede a entrada de tecido ou gordura na cânula da agulha, até que a mesma chegue ao local
- indicado do procedimento;
- **Bisel tipo "Quincke", com ponta biselada e anatômico, codificado por cores;**
- Canhão luer lock com visor translúcido e inteiramente cônico;
- Apresentação: Caixa com 25 unidades;
- Uso único;
- Estéril;
- Venda Unitária.

Composição:

- Agulhas: aço inoxidável, devidamente siliconizado
- Canhão: policarbonato translúcido
- Mandril: aço inox com encaixe anatômico
- Capa protetora da agulha: polipropileno

- ***Tabela de Medidas:***

Tamanho (polegadas)	Tamanho (mm)	Cor
22G	0,70 x 90 mm	Preto
25G	0,50 x 90 mm	Amarelo
26G	0,45 x 90 mm	Marrom
27G	0,40 x 90 mm	Cinza

33,28 mm

ÁLCOOL ETÍLICO HIDRATADO 70° INPM

SOL 70

Desinfetante Hospitalar Para Superfícies Fixas e Artigos Não Críticos

ANTES DE USAR LEIA AS INSTRUÇÕES DO RÓTULO

CUIDADO: Irritante para os olhos, pele e mucosas.

ASSISTÊNCIA À SAÚDE

ATENÇÃO

MANTER FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS E ANIMAIS DOMÉSTICOS.



RESTRITO AO USO PROFISSIONAL

ÁLCOOL ETÍLICO HIDRATADO 70° INPM

SOL 70

Desinfetante Hospitalar Para Superfícies Fixas e Artigos Não Críticos

ANTES DE USAR LEIA AS INSTRUÇÕES DO RÓTULO

CUIDADO: Irritante para os olhos, pele e mucosas.

ASSISTÊNCIA À SAÚDE

PERIGO

PRODUTO INFLAMÁVEL



INFLAMÁVEL

MANTER AFASTADO DO FOGO E DO CALOR.
NÃO PERFURAR A TAMPA.
NÃO DERRAMAR SOBRE O FOGO.

251,58 mm

APROVADO
19/10/17

SOL

PRODUTO EXCLUSIVAMENTE DE USO PROFISSIONAL

PROIBIDA A VENDA DIRETA AO PÚBLICO

CONTEÚDO 1L

1913282/17-4 = 25351-6.51182/2012-27

FINALIDADE: ÁLCOOL SOL 70% É INDICADO PARA DESINFECÇÃO DE SUPERFÍCIES (PISOS, PAREDES E BANCADAS) E EQUIPAMENTOS EM HOSPITAIS E ESTABELECIMENTOS RELACIONADOS COM O ATENDIMENTO À SAÚDE. MODO DE USAR: PARA DESINFECÇÃO DE SUPERFÍCIES FIXAS: LAVAR, ENXAGUAR E SECAR A SUPERFÍCIE. APLICAR O PRODUTO DEIXANDO EM CONTATO POR 10 MINUTOS. ENXAGUAR SE NECESSÁRIO. PARA DESINFECÇÃO DE ARTIGOS NÃO CRÍTICOS: LAVAR, ENXAGUAR E SECAR OS ARTIGOS. FRICCIONAR OS ARTIGOS COM O PRODUTO DEIXANDO-O UMEDECIDO POR 10 MINUTOS. ENXAGUAR E SECAR OS ARTIGOS. UTILIZÁ-LOS O MAIS BREVE POSSÍVEL. ATENÇÃO: NÃO DERRAMAR SOBRE O FOGO. USAR LUVAS PARA SUA APLICAÇÃO. NÃO UTILIZAR EM SUPERFÍCIES SENSÍVEIS AO ÁLCOOL COMO: SUPERFÍCIES PINTADAS, ENCERADAS OU ENVERNIZADAS. NÃO UTILIZAR PARA DESINFECÇÃO DE ALIMENTOS. NÃO MISTURAR COM OUTROS PRODUTOS. RECOMENDAÇÕES PARA ARMAZENAMENTO DA EMBALAGEM: MANTER O PRODUTO EM SUA EMBALAGEM ORIGINAL. CONSERVAR A EMBALAGEM BEM FECHADA E AO ABRIGO DA LUZ E CALOR. NÃO REUTILIZAR A EMBALAGEM VAZIA. MANTER AFASTADO DO FOGO E DO CALOR.

Desempenho

INOR. LM EMB. 024/00 EMBALAGEM

PRECAUÇÕES: CONSERVE FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS E DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS. NÃO INGERIR. EVITE INALAÇÃO OU ASPIRAÇÃO. CONTATO COM OS OLHOS E CONTATO COM A PELE. PRIMEIROS SOCORROS: EM CASO DE CONTATO COM OS OLHOS E PELE, LAVAR COM ÁGUA EM ABUNDÂNCIA DURANTE 15 MINUTOS. SE A IRRITAÇÃO PERSISTIR CONSULTE UM MÉDICO, LEVANDO A EMBALAGEM OU O RÓTULO DO PRODUTO. EM CASO DE QUEIMADURA, LAVAR A ÁREA COM ÁGUA CORRENTE. EM CASO DE INGESTÃO ACIDENTAL, NÃO INDUZIR O VÔMITO. CONSULTE UM MÉDICO IMEDIATAMENTE, LEVANDO A EMBALAGEM OU O RÓTULO DO PRODUTO. CEATOX – CENTRO DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA ATENDIMENTO 24 HORAS: FONE 0800 0148 110. COMPOSIÇÃO: ÁLCOOL ETÍLICO HIDRATADO E VEÍCULO. PRINCÍPIO ATIVO: ÁLCOOL ETÍLICO 70% (P/P).

Atendimento ao Consumidor
SAC
(34) 3213-1655
www.supersol.com.br

LOTE/DATA DE FABRICAÇÃO: IMPRESSOS NO FRASCO.
VALIDADE: 36 MESES A PARTIR DA DATA DE FABRICAÇÃO.

SUPER SOL IND. E COM. LTDA
MATRIZ: CNPJ: 02.389.045/0001-25
Rua Rivaldo G. Nunes, 840
Dist. Industrial - Uberlândia - MG
Telefone: (34) 3213-1655
UNIDADE FABRIL:
CNPJ: 02.389.045/0002-06
BR GO 139 km 33
CEP: 75.670-000 - Morrinho - GO
Telefone: (64) 3450-1155
Responsável técnico:
Jaqueline Borges Ribeiro
CRQ GO 12201097
Autorização de funcionamento
MS 3.03033-9
INDÚSTRIA BRASILEIRA
REGISTRO MS nº 3.3033.0001

1 PET
EMBALAGEM RECICLÁVEL

Fls 8739
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8740
Proc. Nº 023/2023
Ass



ALMOTOLIA PLÁSTICA 250 ML BRANCA BICO RETO - J.PROLAB

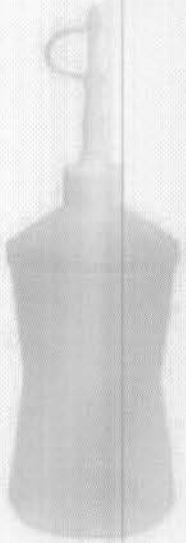
DESCRIÇÃO GERAL

ALMOTOLIA PLÁSTICA 250 ML BRANCA BICO RETO - J. PROLAB

Descrição:

. Fabricada em polietileno atóxico
. Tampa com rosca de bico reto ou curvo
. Capacidade 120ml, 300ml, 500ml com graduação a cada 10ml
. Cor transparente ou âmbar
- Almotolia Plástica Ambar (Marrom).
- Recipiente para armazenamento de líquidos.
- Graduado em alto relevo.
- Bico reto.
- Capacidade: 250 ml.

Fls 8741
Proc. Nº 023/2023
Ass



ALMOTOLIA PLÁSTICA 500 ML BRANCA BICO RETO - J.PROLAB

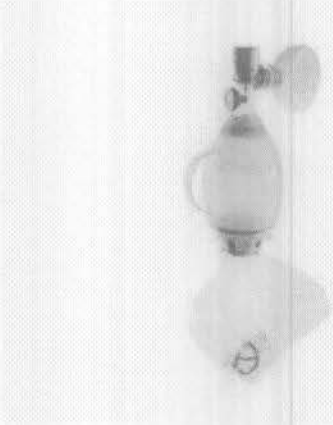
DESCRIÇÃO GERAL

ALMOTOLIA PLÁSTICA 500 ML BRANCA BICO RETO - J. PROLAB

Descrição:

. Fabricada em polietileno atóxico
. Tampa com rosca de bico reto ou curvo
. Capacidade 120ml, 300ml, 500ml com graduação a cada 10ml
. Cor transparente ou âmbar
- Almotolia Plástica Ambar (Marrom).
- Recipiente para armazenamento de líquidos.
- Graduado em alto relevo.
- Bico reto.
- Capacidade: 500 ml.

Fls 8742
Proc. Nº 023/2023
Ass

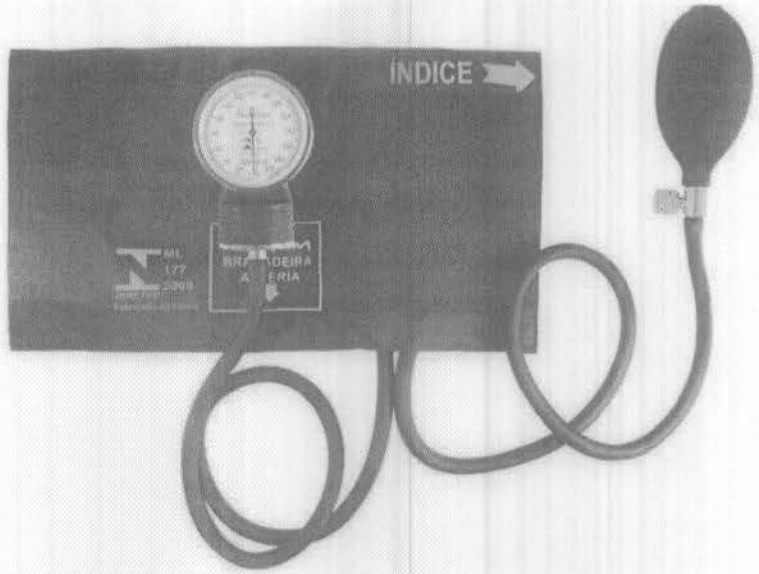


REANIMADOR SILICONE AMBU

Registro Anvisa: 80047300725

O Reanimador Manual Silicone da marca Ambu foi projetado para a ventilação manual que atende desde recém-nascidos até adultos. É fabricado em silicone, isento de látex e reutilizável (exceto balão reservatório).

Fls 8743
Proc. Nº 023/2023
Ass



Aparelho de Pressão Adulto Nylon Velcro

Características e Benefícios do Produto:

• Indicado para adultos; • Circunferência Braço: 18cm a 35cm; • Braçadeira na cor azul marinho; • Tubo e pera na cor preto; • Acompanha bolsa para armazenamento/transporte; • Indicação e modo de uso vem estampado na braçadeira; • Garantia: Esfigmomanômetro tem 1 ano de garantia contra defeitos de fabricação, já a braçadeira, pêra, válvula e manguito, sua garantia é de 90 dias.

O que compõe o aparelho de pressão?

• **Braçadeira:** Confeccionada em Nylon, livre de látex, material antialérgico com fecho em velcro;

• **Manguito:** Bolsa com tubos interligados entre manômetro, válvula e pêra;

• **Pêra:** Livre de látex, é usada para inflar o manguito;

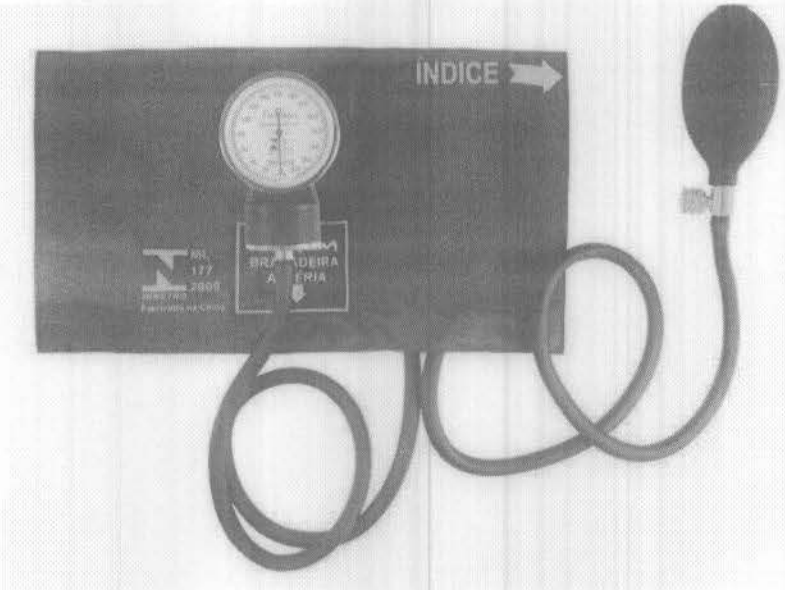
• **Válvula:** Para comandar a entrada e saída do ar;

• **Manômetro:** Instrumento usado para aferir a pressão arterial.

Faixa de medição:

• **Escala:** 0 a 300mmHG; • **Valor de uma divisão:** 2mmHg; • **Graduação mínima e máxima:**2mmHg e 304mmHg, respectivamente; • **Tolerância:** ±3mmHg. Informações adicionais: • Produto verificado e aprovado pelo INMETRO; • Esfigmomanômetro (aparelho de pressão): Conforme item 7.3.4.1 da Portaria 46/16 do INMETRO, todo esfigmomanômetro deve ser submetido à verificação periódica uma vez por ano, contando a partir da data de aquisição.

Fls 8744
Proc. Nº 023/2023
Ass



Aparelho de Pressão Adulto Nylon Velcro

Características e Benefícios do Produto:

• Indicado para adultos; • Circunferência Braço: 18cm a 35cm; • Braçadeira na cor azul marinho; • Tubo e pera na cor preto; • Acompanha bolsa para armazenamento/transporte; • Indicação e modo de uso vem estampado na braçadeira; • Garantia: Esfigmomanômetro tem 1 ano de garantia contra defeitos de fabricação, já a braçadeira, pêra, válvula e manguito, sua garantia é de 90 dias.

O que compõe o aparelho de pressão?

• **Braçadeira:** Confeccionada em Nylon, livre de látex, material antialérgico com fecho em velcro;

• **Manguito:** Bolsa com tubos interligados entre manômetro, válvula e pêra;

• **Pêra:** Livre de látex, é usada para inflar o manguito;

• **Válvula:** Para comandar a entrada e saída do ar;

• **Manômetro:** Instrumento usado para aferir a pressão arterial.

Faixa de medição:

• **Escala:** 0 a 300mmHG; • **Valor de uma divisão:** 2mmHg; • **Graduação mínima e máxima:**2mmHg e 304mmHg, respectivamente; • **Tolerância:** ±3mmHg. Informações adicionais: • Produto verificado e aprovado pelo INMETRO; • Esfigmomanômetro (aparelho de pressão): Conforme item 7.3.4.1 da Portaria 46/16 do INMETRO, todo esfigmomanômetro deve ser submetido à verificação periódica uma vez por ano, contando a partir da data de aquisição.

Fls 8745
Proc. Nº 023/2023

Atendimento à RDC n° 431/2020

Indicação: Como camada protetora das partes traumatizadas, como acolchoamento e proteção das fraturas ósseas, para fabricação de aparelhos gessados e ortopedia em geral, oferecendo conforto ao paciente durante o tratamento e o período em que permanece com partes do corpo engessado. Estes produtos são eficientes como impermeabilizantes, mantendo o membro engessado do paciente, sempre seco e no aquecimento das extremidades de pacientes acamados, objetivando reter o calor local para evitar perda de líquidos que podem causar hipotermia.

Composição: É elaborado com fibras 100% puro ou mista de algodão cru, sintética, artificial ou natural celulósica, com um baixo teor de impurezas, transformado em rolos de mantas uniformes, não estéril, possuem uma capa de cola vegetal hipoalergênica aplicada em uma das faces. Apresentada em rolo em dimensões diversas. Embalada individualmente em papel e em seguida em saco plástico.

Orientação de uso: Escolher a dimensão desejada em relação à área a ser imobilizada, aplicar o rolo de algodão ortopédico, sobre a malha tubular, com a face da goma para fora, antes do gesso.

Precauções: conservar em local fresco e seco, ao abrigo de poeira e umidade.

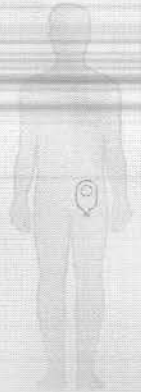
Validade: Enquanto a embalagem for mantida intacta e armazenada em local adequado, sua validade é de 5 anos.

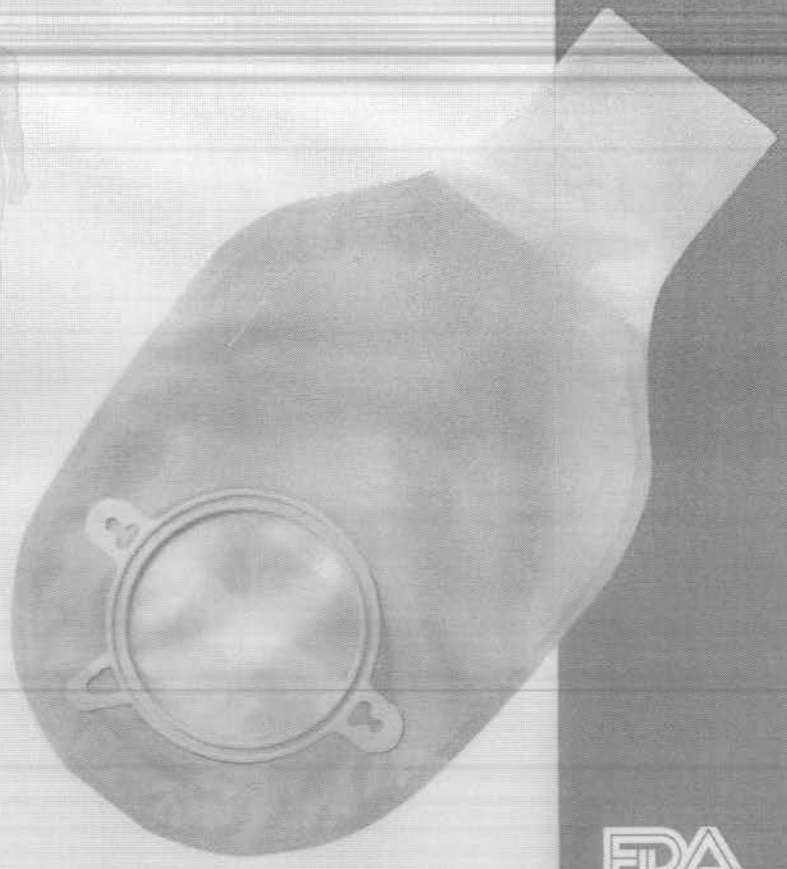
Apresentação: largura de 4 a 50 cm e comprimento de 0,5 a 10 m.

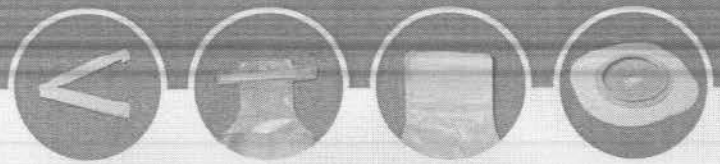
N° Registro na Anvisa: 80205290002.

ORTOM INDÚSTRIA TEXTIL LTDA
AFE Cadastro N° 8.02052-9 (K27474XW1180)
Rua Ortofen, 02 a 08 – Jardim Brasil – Porto Feliz-SP
CEP: 18540-000 – CNPJ: 04.890.798/0001-45
Industria Brasileira
Atendimento ao Consumidor: (15) 3262.5549 / 3262.5589 – Site: www.ortofen.com.br
Responsável Técnico: Luciane Viapiana Padilha – CRF/SP: 29.345

Documento de propriedade exclusiva da empresa ORTOM INDÚSTRIA TEXTIL LTDA







BOLSA DE COLOSTOMIA - 2 PEÇAS

KANGLI CARE

ANVISA nº 80691910003

Este modelo da bolsa de colostomia **KANGLI CARE** é ideal para pacientes que usam a barreira protetora de duas peças. Além de ser feito de material opaco de cor marrom, é bastante aderente e confortável para o usuário. Seu sistema de cortina exclusivo, ainda permite que a ostomia seja acompanhada. A bolsa também conta com um filtro de carvão ativado para controle de odores e vem em três opções de fechamento: clamp, velcro e twisted tie.

BENEFÍCIOS

DISCRETO • Tecido opaco de cor marrom

FÁCIL LIMPEZA • Camada interna de tecido liso para facilitar a saída do conteúdo

EXCELENTE ADERÊNCIA • Barreira protetora flexível e aderente

AMIGÁVEL À PELE • Barreira de hidrocolóide para proteção da pele

DIFERENCIAIS VITAMEDICAL

ANEL DE APLICAÇÃO INTEGRADA • Fácil aplicação e retirada da barreira protetora, sem a necessidade de um anel externo

MAIOR RESISTÊNCIA • Dupla camada independente de tecido interno e externo

DISCRIÇÃO E MAIOR SEGURANÇA • Todos os modelos opacos possuem cortina para acompanhamento do estoma

SEM ODORES • O filtro de carvão ativado evita o mau cheiro

FECHAMENTO MAIS SEGURO • Disponíveis com fechamentos em clamp, velcro e twisted tie

TAMANHOS INFANTIS • Com impressões de desenhos

TAMANHOS Ajustável: 50mm; 60mm; 70mm; 80mm

MAIS INFORMAÇÕES NO SITE www.vitamedical.com.br

Fls 8746
Proc. Nº 023/2023
Ass

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 8747
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME DO PRODUTO: CABO DE BISTURI PROFESSIONAL

Registro MS: 10150470215

DADOS PRODUTO REGISTRO ANVISA

Nome técnico: Cabos

Matéria Prima: Aço inoxidável AISI 410

Produto Estéril: ( )Sim (x) Não

Método de Esterilização: Não estéril

Validade: Indeterminada

DESCRIÇÃO DO PRODUTO

Instrumental fabricado em aço inoxidável de alta qualidade. Produção e controle de qualidade de acordo com a Medical Device Directive nº 93/42 EEC. ISSO 9002/EN46002-FDAcGMO dos Estados Unidos (Q.S.R.)

INDICAÇÃO DE USO

Utilize o instrumental para a função ao qual foi projetado.

INSTRUÇÃO DE USO

Comercializado não estéril.

- Limpe os materiais antes da esterilização.
- Instrumentais desmontáveis devem ser limpos com as peças separadas.
- Fazer a desinfecção utilizando produtos adequados de preferência sem Fenol.
- Secar cada instrumental separadamente e completamente.

Desinfecção – Limpeza:

- Após o uso, mergulhe os instrumentais em água com temperatura de 40° - 45° durante 10 – 20 minutos.
- Promover a limpeza um a um em água morna
- Escovar com detergente ou sabão neutro

Fls 8748
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Enxaguar bem para remoção de espuma ou outros resíduos
- Secar cada instrumental separadamente
- Não se deve deixar os instrumentais secarem sozinhos
- O uso de óleo fisiológico em pinças, porta agulhas e tesouras só devem ser feito após a limpeza das juntas.

Esterilização:

- Autoclave a vácuo: tempo máximo de 4 minutos a uma temperatura de 132°C.
- Autoclave convencional: tempo máximo de 30 minutos a uma temperatura de 121°C
- Estufa: Tempo máximo de exposição 120 minutos a uma temperatura de 121°C

Obs: O tempo citado é o de exposição dos instrumentais a partir do momento em que o equipamento atinge a temperatura de esterilização.

FORMA DE APRESENTAÇÃO EMBALAGEM

Embalada individualmente em plástico.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Os instrumentais devem ser conservados e transportados de forma a impedir qualquer dano ou alteração, com relação às condições de recebimento do instrumento e de sua embalagem.

PRECAUÇÕES/ CONTRAINDICAÇÕES

- Se os instrumentos forem esterilizados sem estarem limpos, as manchas destes podem ficar marcadas, tornando-se permanentes devido à alta temperatura durante à esterilização.
- Use uma escova macia, não utilizar lã de aço para remover impurezas difíceis.
- Utilizar agentes não corrosivos pouco espumantes
- Enxaguar com água desmineralizada ou destilada
- Em caso de utilização de limpadores ultrassônicos e termo desinfetantes deve-se confirmar que eles não causam dano ao metal

8749
Fls.
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Inspecionar cada instrumental para verificar que não haja resíduo de sujeira nem depósitos orgânicos ou minerais. Calor extremo pode fazer com que resíduos ou depósitos sejam permanentemente gravados no instrumento, aumentando as chances de corrosão.
- Nunca misture aço inoxidável com outros metais como alumínio, latão ou cobre. Isso pode causar alterações eletroquímicas e também produzir gravações ou manchas.
- Use somente água destilada ou desmineralizada.

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

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

Fls 8750
Proc. Nº 023/2023
Ass

NOME DO PRODUTO: CÂNULA DE GUEDELL ESTERIL – FOYOMED

Registro MS: 10150470501

DADOS PRODUTO REGISTRO ANVISA

Nome técnico: Cânulas

Matéria Prima: Polietileno

Método de Esterilização: Óxido de Etileno

Produto Estéril: (x)Sim ( ) Não

Validade: 5 anos

FABRICANTE RECOMENDA O USO ÚNICO

DESCRIÇÃO DO PRODUTO

A Cânula de Guedel Estéril Foyomed é um dispositivo constituído de bloco único de Polietileno. Tem apresentação em diversos tamanhos desde o neonato até adulto grande.

INDICAÇÃO DE USO

A Cânula de Guedel Estéril Foyomed é indicada para manter a passagem orofaríngea desobstruída durante ou após anestesia geral e em pacientes que estejam inconscientes por diversos motivos.

Fls 8751
Proc. Nº 023/2023
Ass

CIRÚRGICA FERNANDES

INSTRUÇÃO DE USO

- Retirar a cânula de sua embalagem em condições assépticas, de modo que o manuseio não provoque sua contaminação;
- Fixando a língua do paciente com o auxílio de uma pinça saca-língua, introduzir a cânula na boca do paciente.

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

FOTO


APRESENTAÇÃO COMERCIAL

CÓDIGO	DESCRIÇÃO	TAMANHO	COMPRIMENTO	Cor
LB331040	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	000	40mm	Rosa
LB331050	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	00	50mm	Azul Escuro
LB331060	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	0	60mm	Preto
LB331070	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	1	70mm	Branco
LB331080	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	2	80mm	Verde
LB331090	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	3	90mm	Amarelo

Fls 8752
Proc. Nº 023/2023
Ass

LB331100	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	4	100mm	Vermelho
LB331110	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	5	110mm	Azul Claro
LB331120	Cânula de Guedel Estéril - Foyomed	6	120mm	Laranja

FORMA DE APRESENTAÇÃO EMBALAGEM

Embalada Individualmente

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Manter em temperatura ambiente

PRECAUÇÕES/ CONTRAINDICAÇÕES

O reuso deste item poderá resultar em infecção cruzada

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

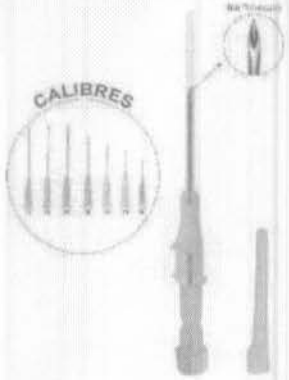
Fls 8753
Proc. Nº 023/2023

OLIMED	Ficha Técnica Cateter Intravenoso GLOMED	REG. Nº.: 225 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

NOME TÉCNICO: CATETER VENOSO PERIFÉRICO - GLOMED

NOME COMERCIAL: CATETER INTRAVENOSO - GLOMED

REGISTRO ANVISA: 80273450032



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:
SHANDONG WEIGAO GROUP MEDICAL POLYMER CO., LTD.
Nr. 18, Xingshan Road High-Tech Industrial Development Zone Weihai, 264210 CHINA.

DESCRIÇÃO TÉCNICA:

O Dispositivo para infusão intravenosa é composto por uma cânula em Teflon, radiopaca, flexível. Agulha em aço inoxidável com diâmetro e comprimento variado, bisel trifacetado e parede finas. Canhão translúcido, colorido conforme os tamanhos da cânula.

O Cateter intravenoso – GLOMED apresentam-se em diversos calibres, codificados por cor conforme padrão exigido em norma. Cada calibre corresponde às necessidades de cada paciente, tais como neonatais, pediátricos e adultos (quanto maior a numeração, menor o calibre).

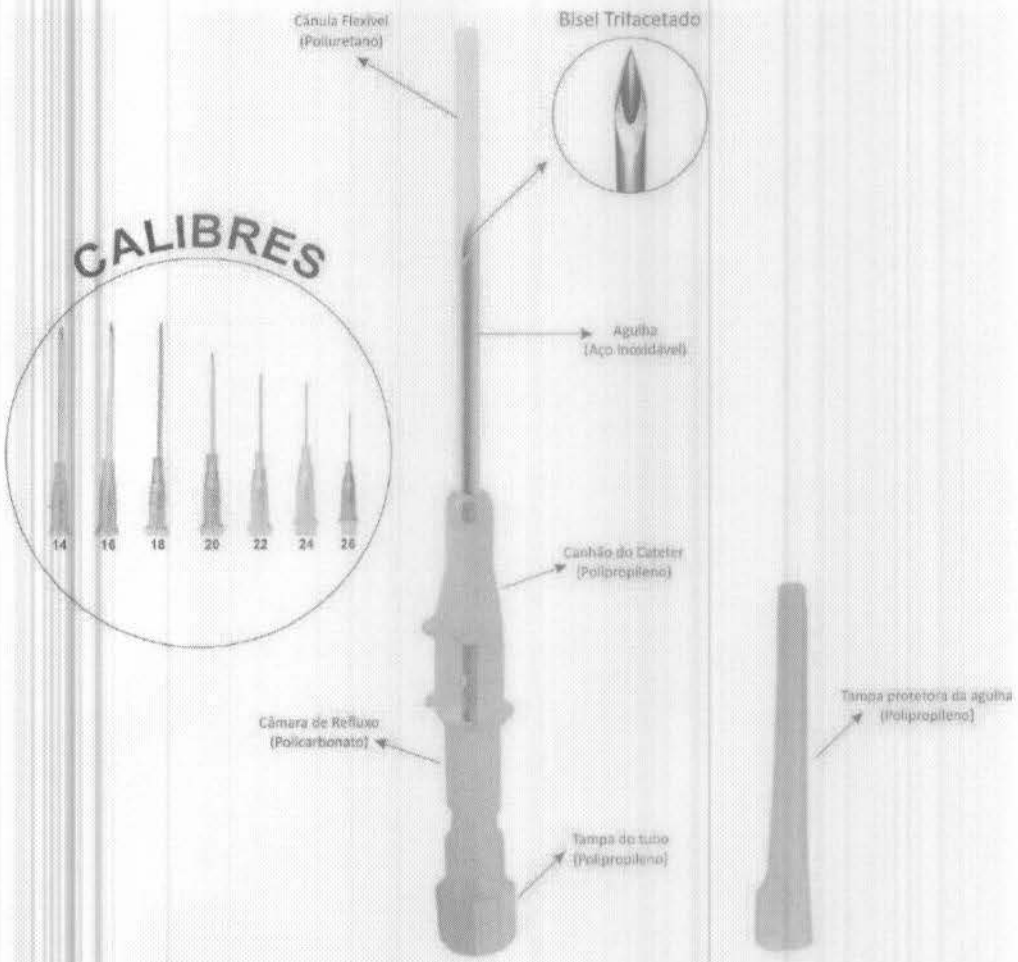
MODELOS DISPONÍVEIS:

CODIGO	CALIBRE	COR	VELOCIDADE DO FLUXO	CATETER		EMBALAGEM	CODIGO DE BARRAS CX. EMBARQUE	CODIGO DE BARRAS CX. COMERCIAL	CODIGO DE BARRAS C EMBALAGEM UNITARIA
				DIÂMETRO INTERNO	COMPRIMENTO				
GLC14G	14G	LARANJA	305	1.7 mm	45 mm	100 COMERCIAL 1000 EMBARQUE	0606529140823	0606529140885	0606529140946
GLC16G	16G	CINZA	200	1.3 mm	45 mm	100 COMERCIAL 1000 EMBARQUE	0606529140830	0606529140892	0606529140953
GLC18G	18G	VERDE	95	0.09 mm	45 mm	100 COMERCIAL 1000 EMBARQUE	0606529140847	0606529140908	0606529140960
GLC20G	20G	ROSA	65	0.8 mm	32 mm	100 COMERCIAL 1000 EMBARQUE	0606529140854	0606529140915	0606529140977
GLC22G	22G	AZUL	36	0.6 mm	25 mm	100 COMERCIAL 1000 EMBARQUE	0606529140861	0606529140922	0606529140984
GLC24G	24G	AMARELO	23	0.5 mm	19 mm	100 COMERCIAL 1000 EMBARQUE	0606529140878	0606529140939	0606529140991

Fls 8754
Proc. Nº 023/2023

OLIMED	Ficha Técnica Cateter Intravenoso GLOMED	REG. Nº.: 225 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

IMAGEM GRÁFICA:



INDICAÇÃO, FINALIDADE, USO E APLICAÇÃO A QUE SE DESTINA O PRODUTO:

O Cateter intravenoso – GLOMED é indicado para introduzir soluções parenterais, de curta a média duração através da introdução do cateter no vaso sanguíneo periférico;
Contraindicada em casos de hiperemia, flebites, edemas, escoriações, queimaduras e fraturas no local a ser puncionado.

EMBALAGEM/ESTERELIZAÇÃO:

Embalado individualmente em envelope de polietileno/Poliamida (PE/PA) e papel grau cirúrgico, abertura asséptica, rotulagem conforme RDC 751/2022; Caixa comercial com 10unidades; Caixa de transporte 100unidades.
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

Fls 8755
Proc. Nº 023/2023

OLIMED	Ficha Técnica Cateter Intravenoso GLOMED	REG. Nº: 225 RESPONSÁVEL TÉCNICA: SIMARA COLOMBI BUSCH COREN/SC 273.138

ORIENTAÇÕES PARA O USO E APLICAÇÃO CORRETA DO PRODUTO:

- Verifique a integridade e validade do produto;
- Selecione o calibre apropriado de acordo com as necessidades clínicas do paciente;
- Garroteie o local a ser puncionado, aproximadamente de 5 a 10 cm do local da punção venosa, a fim de propiciar a dilatação da veia;
- Realize a assepsia do local escolhido, usando PVPI alcoólico ou álcool a 70%, partindo da porção distal do braço ou de baixo para cima, sempre no mesmo sentido;
- Com o bisel voltado para cima introduza o cateter na pele, observado o retorno do sangue através do mandril; desgarrotear o braço do paciente e retirar a agulha cuidadosamente;
- Descarte a agulha em um coletor perfuro-cortante;
- Conecte o cateter a um equipo de infusão;
- Realize a fixação na pele do paciente, deixando livre o local de conexão.

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 reesterilize nem reutilize, destrua após o uso;
- Armazenar em local seco, limpo e em temperatura ambiente.

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 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

LABOR IMPORT

INSTRUÇÃO DE USO
CATETER INTRAVENSOSO SOLIDOR

Fls 8756
Proc Nº 02[illegible]23
Ass

Cadastro / Registro M.S.:

10369460151

Modelos cadastrados:

- Com asas e sem porta de entrada 14G,16G,17G,18G,20G,22G,24G;
- Com asas pequenas e sem porta de entrada 24G;
- sem asas e sem porta de entrada 14G,16G,17G,18G,20G,22G,24G.

Indicação de Uso:

O cateter intravenoso solidor é utilizado para cateterização periférica para permitir administração de dorgas em infusões de fluidos e soluções e em pequenas transfusões. É um dispositivo de contato do paciente, o qual pode ser conectado a seringas.

Instrução de uso:

1. Selecionar o tipo a dimensão apropriada do cateter. Sempre o cateter com a cânula de menor tamanho possível para uma administração corretor do fluido intravenoso.
   OBS: A escolha do modelo, tamanho específico é de responsibilidade do profissional legalmente habilitado para utilizar o dispositivo e dependerá da anatomia do paciente e da substância a ser administrada.
2. Verificar a integridade da embalagem primária do produto e prazo de validade.
3. Cuidadosamente, selecionar e realizar a assepsia do local da venipunção.
4. Remover o produto da embalagem e inspecionar a integridade do produto.
5. Puncionar a veia, retirar um pouco a agulha e introduzir o cateter no interior da veia até a profundidade desejada.
6. A seguir retirar completamente a agulha de maneira suave.
7. Evitar o derramamento de sangue pressionando suavemente com dedo indicadoor a junção cateter/canhão
8. Substituir o conjunto retirado (agulha, base) por equipo, torneira, conector mutivias com plug (clamp) de fechamento ajustado ajustado na linha de infusão intra-venosa.
9. Descartar a agulha em local apropriado para materiais cortantes potencialmente contaminados.
10. Fixar o dispositivo na pele do paciente e cobrir a área da punção um curativo.
11. Inspecionar regularmente a área da venipunção para qualquer tipo de reação e checar todas as conexões.
12. Respeitar o tempo de substituição do dispositivo.
13. Após o uso descartar o cateter em local apropriado para materiais potencialmente contaminados, de acordo com a legislação vigente.

Conservação, Armazenamento e Transporte:

- **Condições de armazenamento**: estocar o cateter intravenoso solidor em local seco, limpo e fresco, protegido do calor excessivo e da luz direta do sol.
- **Condições de transporte:** transportar o cateter intravensoso solidor em local seco, limpo e fresco, protegido calor excessivo e da luz direta do sol.
- **Condições de manipulação**: limpeza e desinfecção
- **Descarte**: Após o uso descartar em local apropriado para materiais hospitalares cortantes potencialmente contaminados.

Advertência/Precaução:

- **Advertências**:
- Não retirar o canhão da sua base antes de insrir a agulha na veia do paciente, pois caso o mesmo não esteja encaixado corretamente, a cânula pode recobrir a agulha. Se a ponta da agulha estiver recoberta, a introdução do dispositivo na veia do paciente fica prejudicada e angulação da agulha pode danificar a cânula, podendo esgarça-lá, enrugá-la, obstruir o fluxo e caracterizar a agulha como sem corte (rombuda).
- Não avançar a agulha após ter avançado o cateter
- Não tentar re-introduzir a agulha retirada parcialmente ou completamente.
- Não utlizar tesouras.
- Não apertar de forma brusca o canhão, quando a cânula já estiver na veia do paciente, com a finalidade de estancar o sangue, pois o canhão pode cortar a cânula.
- Na retirada do dispositivo, não apertar de forma brusca o canhão, quando a cânula já estiver na veia do paciente, com a finalidade de "estancar" o sangue.
- Cuidado ao retirar o esparadrapo ou outro fixador, pois este pode estar muito fixo ao canhão e promover a ruptura do cateter se este estiver sendo pressionado na veia.
- Não utilizar o produto se este apresentar qualquer alteração que esteja fora do prazo de validade.
- Não re-esterelizar nem reutilizar o cateter.
- Não permitir o uso indevido bem como que pessoas despreparadas utilizem o produto.
- A prática de não substituir este dispositivo no prazo indicado, pode causar flebite, perda do acesso, inchaço e vermelhidão no local da venipunção.

Fls 8757
Proc. Nº 023/2023
Ass.

- **Precauções:**
- Ler as instruções de uso.
- Seguir detalhadamente todas as orientações de uso.
- Checar previamente a integridade da embalagem e do produto antes de usar e também a data de validade.
- O cateter intravenoso solidor é indicado para curto prazo. Por experiência de médicos segundo a ISO 10993.
- O cateter deve ser utilizado por no máximo 72 horas, se nenhum trauma ou flebite surgir após 24 hrs sendo que este prazo está sujeito a condições higiênicas de uso. Qualquer uso além deste tempo pode levar a infeccção.
- O cateter necessita de um espaço no interior da veia que garanta uma interferência mínima com o fluxo sanguíneo além do lugar de infusão, dezuindo desse modo os riscos de irritação local e suas sequelas.
- O tempo máximo de permanência de um mesmo dispositivo é de 72hs, se nas primeiras 24 horas, não surgirem trauma tecidual ou flebite.
- Fixar com absoluta segurança sobre a pele do paciente, após sua colocação. Esse procedimento reduz a possibilidade da corrência de embolias acidentais e evita o traumatismo produzido sobre o endotélio vascular.
- Muito cuidado ao retirar o curativo do dispositivo, pois pode haver quebra ou separação da cânula e do canhão, sendo necessária intervenção cirúrgica para a retirada do dispositivo.
- Qualquer cateter que tenha caído ou sido mau manuseado e que seja suspeito de ter sofrido dano não pode ser usado e tem que retornar para o fernecedor. Descarte-o e não use este produto, observe também o prazo de validade.
- Para os cateteres que forem removidos da emabalagem e inseridos dentro do ambiente cirúrgico, mesmo que não tenham sido utilizados ou contaminados por outras fontes, a limpeza subsequente não deve ser feita e convém que o cateter seja descartado no lixo hospitalar conforme as normas da autoridade sanitária local.
- É recomendado que os cateteres não sejam acentuadamente dobrados, redobrados, angulados, entalhados ou arranhados. Recomenda-se que eles não sejam modelados ou modificados. As características de desempenho dos cateteres podem ser alteradas pela modelagem ou modificação destes.
- Utilizar sempre técnicas assépticas no manuseio em hipótese alguma utilize o cateter caso o mesmo tenha sido contaminado.
- Durante o uso do cateter intravenoso solidor, força excessiva aplicada durante a punção ou pressão excessiva paliçada duante a injeção de fluídos pode causar dano para a veia e tecidos adjacentes do corpo.

Validade:

5 anos.

Contraindicação:

- Administração de fluidos de alta viscosidade.
- Transfusão de grande quantidade de sangue, por período prolongado (grandes transfusões sanguíneas).
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos materiais utilizados.
- Administração de drogas ou fluídos irritantes.

Importado/Distribuído:

Importador:
Matriz: Labor Import Com. Imp. Exp. Ltda.
Rua Padre Damaso, 173,165 e 187 - CEP: 06016-010 - Osasco - SP
CNPJ: 01.005.728/0001-79
Filial: CNPJ: 01.005.728/0011-40
SAC: 0800 6658007
Resp. Técnica: Luciana J. Lanzillo – CRF/SP: 41067
Fabricante: Bio-Med Healthcare Products PVT Ltd.
Plot n° 49/4, Mathura Road, Paul Wal
Prithla (Haryana) – 121 102
India

Versão I resumida para divulgação no site da ANVISA em cumprimento a RDC nº 431/2020.

Labor Import © - Todos direitos reservados.

Fls 8758
Proc. Nº 023/2023
Ass

Biotransformação
A levodopa é biotransformada por duas vias metabólicas principais (descarboxilação e O-metilação) e duas vias acessórias (transaminação e oxidação).
A descarboxilase de aminoácidos aromáticos converte a levodopa em dopamina. Os principais produtos finais desta via são o ácido homovanílico e o ácido dihidroxifenilacético.
A catecol-O-metiltransferase metila a levodopa, transformando-a em 3-O-metildopa. Este principal metabólito plasmático tem uma meia-vida de eliminação de 15 horas e se acumula em pacientes que recebem doses terapêuticas de **Prolopa®**.
A redução da descarboxilação periférica de levodopa, quando administrada em associação à benserazida, se reflete em níveis plasmáticos mais elevados de levodopa e 3-O-metildopa e níveis mais baixos de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e ácidos fenolcarboxílicos (ácido homovanílico, ácido dihidroxifenilacético).
A benserazida é hidroxilada a trihidroxibenzilhidrazina na mucosa intestinal e no fígado. Este metabólito é um potente inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos.

Eliminação
Na presença de levodopa-descarboxilase perifericamente inibida, a meia-vida de eliminação de levodopa é de aproximadamente 1,5 horas. A meia-vida de eliminação é discretamente mais longa (cerca de 25%) em pacientes geriátricos (65 a 78 anos de idade) com doença de Parkinson (vide item "Farmacocinética em populações especiais"). A depuração plasmática da levodopa é de cerca de 430 mL/min.
A benserazida é quase completamente eliminada por biotransformação. Os metabólitos são principalmente excretados na urina (64%) e, em menor extensão, nas fezes (24%).

Farmacocinética em populações especiais
Dados de farmacocinética em pacientes urêmicos e portadores de insuficiência hepática não estão disponíveis.

Uso em casos de insuficiência renal
Prolopa® é extensamente metabolizado e menos que 10% da levodopa é excretado sem alteração pelos rins. Dados de farmacocinética com levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis. **Prolopa®** é bem tolerado por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática
A levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase (aminoácido aromático) que está presente em abundância no trato intestinal, nos rins, no coração e também no fígado.
Dados da farmacocinética da levodopa em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis.

Efeito da idade na farmacocinética de levodopa
Em pacientes parkinsonianos idosos (65 - 78 anos de idade) tanto a meia-vida de eliminação de levodopa como a área sob a curva (ASC) são aproximadamente 25% superiores do que as observadas nos pacientes jovens (34 - 64 anos de idade).
O efeito da idade, embora estatisticamente significante, é clinicamente desprezível e é de menor relevância para a programação das doses.

Estudos Não-Clínicos
Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Prolopa®**.
Mutagenicidade
Não foi observada mutagenicidade de **Prolopa®** e seus componentes (levodopa e cloridrato de benserazida) pelo teste de Ames. Não há dados adicionais disponíveis.
Fertilidade
Não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de **Prolopa®**.
Toxicidade reprodutiva
Nenhum efeito teratogênico foi demonstrado sobre o desenvolvimento do esqueleto em camundongos (400 mg/kg), ratos (600 mg/kg e 250 mg/kg) e coelhos (120 mg/kg e 150 mg/kg).

Fls 8759
Proc. Nº 023/2023
Ass

Na aplicação de doses tóxicas maternas, observou-se o aumento de mortes intrauterinas (em coelhos) e/ou a redução do peso fetal (em ratos).

Outros

Estudos toxicológicos gerais em ratos demonstraram a possibilidade de distúrbios no desenvolvimento do esqueleto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prolopa® é contraindicado em:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida a levodopa, a benserazida ou a qualquer outro componente da formulação.
- pacientes recebendo inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (IMAOs), devido ao risco de crise hipertensiva (vide "Advertências e Precauções"). Entretanto, inibidores seletivos da MAO-B, como a selegilina e rasagilina, ou inibidores seletivos da MAO-A, como a moclobemida, não são contraindicados. A combinação de inibidores da MAO-A e MAO-B é equivalente a IMAOs não-seletivos e, portanto, não deve ser administrada concomitantemente com **Prolopa®** (vide item "Interações medicamentosas").
- pacientes com função endócrina, renal ou hepática descompensadas, distúrbios cardíacos, doenças psiquiátricas com componente psicótico ou pacientes com glaucoma de ângulo fechado.
- mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de método contraceptivo adequado (vide item "Advertências e Precauções"). Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **Prolopa®**, o uso do medicamento deve ser descontinuado, conforme orientação de seu médico.

Mães em tratamento com **Prolopa®** não devem amamentar (vide item "Gravidez e "lactação").

Este medicamento é contraindicado para menores de 25 anos de idade (o desenvolvimento ósseo deve estar completo).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências relacionadas a reações imunológicas

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos predispostos.

Advertências relacionadas a efeitos neurológicos e psiquiátricos

Prolopa® não deve ser interrompido abruptamente. A interrupção abrupta pode resultar em um quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna (hiperpirexia, instabilidade autonômica, rigidez muscular, distúrbios psíquicos (como delírio), com possíveis alterações laboratoriais, incluindo aumento de creatinofosfoquinase sérica), e pode ser fatal. Caso ocorra uma combinação de tais sinais ou sintomas, o paciente deverá ser mantido em observação médica, se necessário, hospitalizado, e receber rapidamente o tratamento sintomático adequado, que pode incluir a reintrodução da terapia com **Prolopa®** após avaliação apropriada.

Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a possíveis sintomas psiquiátricos indesejáveis.

Depressão pode fazer parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e pode também ocorrer em pacientes tratados com **Prolopa®**.

O uso de levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino, que têm sido raramente relatados durante as atividades diárias, sem sinais de aviso ou percepção pelo paciente. Os pacientes devem ser informados sobre isso e aconselhados a ter cautela quando estiverem dirigindo ou operando máquinas durante o tratamento com levodopa. Pacientes que apresentaram sonolência e / ou um episódio de sono repentino devem evitar dirigir e operar máquinas. Além disso, a redução de dose ou descontinuação da terapia devem ser consideradas (vide item "Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas").

Medicamentos dopaminérgicos

Fls 8760
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Transtornos de controle de impulsos como vício em jogos de azar, libido aumentada e hipersexualidade têm sido relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina. Não há relação causal estabelecida entre **Prolopa®**, que não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois **Prolopa®** é um medicamento dopaminérgico.

Advertências relacionadas a efeitos oculares
Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, recomenda-se medir regularmente a pressão intraocular, pois a levodopa teoricamente tem o potencial de aumentar a pressão intraocular.

Advertências relacionadas a interações medicamentosas
Se for necessária anestesia geral em um paciente em tratamento com levodopa, o tratamento com **Prolopa®** deve continuar até o momento mais próximo possível da cirurgia, exceto no caso de halotano. Em anestesia geral com halotano, deve-se descontinuar o uso de **Prolopa®** 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois variações da pressão arterial e / ou arritmias podem ocorrer. O tratamento com **Prolopa®** pode ser retomado após a cirurgia, com reintrodução gradual e elevação da dose até o nível posológico antes da cirurgia.
Se **Prolopa®** for administrado a pacientes em uso de inibidores IMAOs não-seletivos irreversíveis, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com **Prolopa®**. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide itens "Contraindicações" e "Interações medicamentosas").
A administração concomitante de antipsicóticos com propriedades bloqueadoras do receptor da dopamina, particularmente antagonistas do receptor D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos da levodopa-benserazida. A levodopa pode reduzir os efeitos antipsicóticos desses medicamentos. Estes medicamentos devem ser co-administrados com cautela (vide item "Interações medicamentosas").
Prolopa® não deve ser administrado concomitantemente a simpaticomiméticos (como a epinefrina, noradrenalina, isoproterenol ou anfetamina), uma vez que a levodopa pode potencializar os seus efeitos. Se houver necessidade de administração concomitante, é essencial monitoração rigorosa do sistema cardiovascular e pode ser necessária redução de dose dos agentes simpatomiméticos (vide item "Interações Medicamentosas").
Ao iniciar um tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, uma redução da dosagem de **Prolopa®** pode ser necessária.
Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando a terapia com **Prolopa®** é instituída, pois o efeito da levodopa não é imediato.
A associação com anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas da dopamina é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados como os efeitos adversos do tratamento podem ser intensificados. Pode ser necessária redução da dose de **Prolopa®** ou da outra substância (vide "Interações medicamentosas").

Testes laboratoriais
Recomenda-se controle da contagem de células do sangue e de função hepática durante o tratamento (vide item "Experiência Pós Comercialização"). Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Prolopa® pode ter uma grande influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.
Pacientes tratados com levodopa e que apresentam sonolência e / ou episódios de sono de início repentino devem ser advertidos para evitar dirigir veículos ou se engajar em atividades onde a desatenção pode colocá-los ou colocar outros em risco de ferimento grave ou morte (por exemplo, operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada.

Dependência e abuso de drogas
Síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD): um pequeno número de pacientes sofre de distúrbio cognitivo e comportamental que pode ser diretamente atribuído à administração de doses crescentes do medicamento sem prescrição médica e muito além das doses requeridas para tratar os distúrbios motores dos pacientes.

Fls 8761
Proc. Nº 023/2023
Ass

Uso em populações especiais

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre fertilidade (vide item "Resultados de eficácia – Estudos Não-Clínicos").

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Recomenda-se que seja realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento para excluir a possibilidade de gravidez. Método de contracepção adequado deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com **Prolopa®**.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de método contraceptivo adequado (vide item "Contraindicações").

Caso ocorra gravidez em uma mulher em tratamento com **Prolopa®**, o uso de **Prolopa®** deve ser descontinuado (conforme recomendação médica).

O uso seguro de **Prolopa®** durante o trabalho de parto e no parto não foi estabelecido.

Lactação

A segurança do uso de **Prolopa®** na lactação não foi estabelecida.

Não se sabe se a benserazida é excretada no leite materno humano. Mães em tratamento com **Prolopa®** não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações no sistema esquelético da criança não pode ser excluída.

Uso pediátrico

Prolopa® é contraindicado para pacientes menores que 25 anos de idade (vide item "Contraindicações").

Uso geriátrico

Vide item "Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais".

Insuficiência renal

Vide itens "Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais" e "Posologia".

Insuficiência hepática

Vide item "Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais".

Até o momento não há informações de que **Prolopa®** (levodopa + cloridrato de benserazida) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

A associação do anticolinérgico triexifenidil com comprimidos convencionais de **Prolopa®** e **Prolopa®** BD reduz a taxa, mas não a extensão de absorção de levodopa. A administração de triexifenidil com **Prolopa®** HBS não afeta a farmacocinética da levodopa.

A administração concomitante de antiácidos com **Prolopa®** HBS reduz a extensão de absorção de levodopa em 32%.

Sulfato ferroso reduz a concentração plasmática máxima e a área sob a curva de levodopa em 30 a 50%. As alterações farmacocinéticas observadas durante a coadministração de sulfato ferroso parecem ser clinicamente significantes em alguns, mas não em todos os pacientes.

A metoclopramida aumenta a taxa de absorção de levodopa.

A domperidona pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa como resultado do aumento da absorção de levodopa no intestino.

Fls 8762
Proc. Nº 023/2023
Ass

Interações farmacodinâmicas
Neurolépticos, opioides e medicamentos anti-hipertensivos contendo reserpina inibem a ação de **Prolopa®**.

Prolopa® não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. Se **Prolopa®** for administrado a pacientes em uso de IMAOs não-seletivos irreversíveis, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com **Prolopa®**. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide item "Contraindicações"). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com **Prolopa®**; recomenda-se reajustar as doses de levodopa, conforme as necessidades individuais dos pacientes, em termos de tolerabilidade e eficácia. A combinação de inibidores seletivos de MAO-A e MAO-B é equivalente ao uso de IMAOs não-seletivos e, portanto, não deverá ser administrada juntamente a **Prolopa®**.
Prolopa® não deve ser administrado concomitantemente a simpatomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol ou anfetamina, os quais estimulam o sistema nervoso simpático), pois a levodopa pode potencializar seus efeitos. Se houver necessidade de administração concomitante, é essencial monitoração rigorosa do sistema cardiovascular e pode ser necessária redução da dose dos agentes simpatomiméticos.
A associação com anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas dopaminérgicos é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados como os efeitos adversos do tratamento podem ser intensificados. Pode ser necessária redução da dose de **Prolopa®** ou da outra substância.
Quando iniciado o tratamento adjuvante com inibidor da COMT, pode ser necessária redução da dose de **Prolopa®**.
Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar tratamento com **Prolopa®**, pois o efeito da levodopa não é imediato.
A administração concomitante de antipsicóticos com propriedades bloqueadoras do receptor da dopamina, particularmente antagonistas do receptor D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos da levodopa-benserazida. A levodopa pode reduzir os efeitos antipsicóticos desses medicamentos. Estes medicamentos devem ser co-administrados com cautela (vide item "Advertências e Precauções").
Anestesia geral com halotano: **Prolopa®** deve ser descontinuado 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica que necessita de anestesia geral com halotano, pois variações da pressão arterial e / ou arritmias podem ocorrer. Para anestesia geral com outros anestésicos vide item "Advertências e Precauções".

Interações em testes laboratoriais
A levodopa pode alterar os resultados de testes laboratoriais para catecolaminas, creatinina, ácido úrico e glicosúria. Os resultados para corpos cetônicos no teste de urina podem ser falsos positivos em pacientes que utilizam **Prolopa®**.
O resultado para o teste de *Coombs* pode dar falso-positivo nos pacientes em tratamento com **Prolopa®**.

Interações com alimentos
Observa-se redução do efeito do medicamento, quando **Prolopa®** é ingerido com uma refeição rica em proteínas.
A levodopa é um aminoácido grande neutro (LNAA - *Large neutral amino acids*) e compete com os aminoácidos da proteína ingerida na dieta pelo transporte através da mucosa gástrica e da barreira hematoencefálica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Prolopa® comprimidos convencionais de 250 mg, **Prolopa®** BD comprimidos convencionais de 125 mg, **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg, **Prolopa®** HBS e **Prolopa®** DR devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O frasco deve ser mantido bem fechado para proteger da umidade.

Prazo de validade
Prolopa® HBS, **Prolopa®** DR, **Prolopa®** BD comprimidos convencionais de 125 mg e **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg possuem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Fls 8763
Proc. Nº 023/2023
Ass

Prolopa® comprimidos convencionais de 250 mg possui 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.

Prolopa® BD comprimidos convencionais de 125 mg apresenta-se em forma cilíndrica biconvexa, com coloração vermelho pálido, levemente manchado e ranhura cruzada nítida em ambos os lados.
Prolopa® comprimidos convencionais de 250 mg apresentam-se em forma cilíndrica biconvexa, com coloração vermelho pálido a fosco, levemente manchado, com gravação "ROCHE" com hexágono e ranhura cruzada nítida em um dos lados e, ranhura cruzada nítida no outro lado.
Prolopa® comprimidos dispersíveis de 125 mg, apresentam-se na forma cilíndrica biplanar, coloração branca a quase branca com pintas, com gravação "ROCHE 125" em um dos lados e uma ranhura nítida no outro lado.
A coloração do corpo das cápsulas de **Prolopa®** HBS é azul claro opaco e sua tampa é verde escuro opaco, de superfície limpa e contendo impressão "ROCHE".
Prolopa® DR comprimidos de liberação modificada (liberação dupla) de 250 mg apresentam-se na forma oval, levemente biconvexa, com coloração vermelho acinzentado nas camadas externas e vermelho claro na camada interna, com gravação "ROCHE" e "DR" e ranhura em ambos os lados.

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

Descarte de medicamentos não utilizados ou com data de validade vencida
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte no lixo doméstico deve ser evitado.
Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Prolopa® deve ser administrado por via oral. Quando possível **Prolopa®** deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições, pois dessa forma o efeito competitivo da dieta proteica na absorção de levodopa pode ser evitado (vide item "Interações medicamentosas") e para facilitar um início de ação mais rápido. Efeitos adversos gastrointestinais, que podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de **Prolopa®** com um lanche com baixo teor de proteína (por exemplo, biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

Modo de administração
Os comprimidos convencionais de **Prolopa®** de 250 mg, **Prolopa®** BD e os comprimidos de **Prolopa®** DR devem ser engolidos sem mastigar. Eles podem ser partidos (**Prolopa®** de 250 mg e **Prolopa®** BD são birranhurados e **Prolopa®** DR é ranhurado) para facilitar a deglutição e o ajuste posológico.

Os comprimidos dispersíveis de **Prolopa®** devem ser dissolvidos em água, em volume correspondente a ¼ de copo (aproximadamente 25 - 50 mL). Os comprimidos se desintegram completamente, produzindo uma suspensão de coloração leitosa, em poucos minutos. Devido à rápida sedimentação, recomenda-se agitar a suspensão antes de tomá-la. Após preparo da suspensão, administrá-la em até 30 minutos.

Prolopa® dispersível não deve ser partido ou mastigado.

Prolopa® HBS **não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

Posologia
Dose usual
O tratamento com **Prolopa®** deve ser iniciado gradualmente; a dose deve ser estabelecida individualmente e aumentada gradativamente até otimização do efeito. Portanto, as recomendações posológicas a seguir devem ser consideradas como sugestões.

Fls 8764
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Tratamento inicial
Nos estágios iniciais da doença de Parkinson, é recomendável iniciar o tratamento com ½ comprimido de **Prolopa®** BD ou ¼ de comprimido de **Prolopa®** de 250 mg (62,5 mg), três a quatro vezes ao dia. Assim que se confirmar a tolerabilidade ao esquema inicial, a dose pode ser aumentada lentamente, de acordo com a resposta do paciente.
A otimização do efeito em geral é obtida com uma dose diária de **Prolopa®** correspondente a faixa de 300 - 800 mg de levodopa + 75 - 200 mg de benserazida, dividida em três ou mais administrações. Podem ser necessárias quatro a seis semanas para se atingir o efeito ideal. Se forem necessários incrementos adicionais, estes devem ser realizados em intervalos mensais.

Tratamento de manutenção
A dose média de manutenção é de 1 comprimido de **Prolopa®** BD ou ½ comprimido de **Prolopa®** de 250 mg (125 mg), três a seis vezes ao dia, ou seja, de 300 mg a 600 mg de levodopa ao dia. O número ideal de administrações (não inferior a três) e sua distribuição ao longo do dia devem ser titulados para um efeito ideal. Os comprimidos convencionais de **Prolopa®** BD e **Prolopa®** de 250 mg podem ser substituídos por **Prolopa®** DR, **Prolopa®** HBS ou **Prolopa®** comprimido dispersível, para otimização do efeito (vide item "Instruções posológicas especiais).

Instruções posológicas especiais
As doses devem ser aumentadas com cuidado em todos os pacientes. Pacientes em uso de outros agentes antiparkinsonianos podem receber **Prolopa®**. Entretanto, com a evolução do tratamento com **Prolopa®** e os efeitos terapêuticos tornando-se aparentes, pode ser necessário reduzir ou retirar gradualmente os outros medicamentos.
Pacientes com grandes flutuações (variações) no efeito do medicamento ao longo do dia (fenômeno *on-off*) devem receber doses individuais menores e mais frequentes ou passar a administrar o **Prolopa®** HBS ou **Prolopa®** DR.
A substituição dos comprimidos convencionais de **Prolopa®** BD e **Prolopa®** de 250 mg por **Prolopa®** HBS deve preferencialmente ser feita de um dia para outro, iniciando-se com a dose matinal. A dose diária e o intervalo entre as doses devem inicialmente ser os mesmos. Após dois ou três dias, a dose deve ser gradualmente aumentada em cerca de 50%. Os pacientes devem ser informados de que sua condição pode deteriorar temporariamente.
Em razão das propriedades farmacocinéticas de **Prolopa®** HBS, o início de ação é retardado. O efeito clínico pode ser obtido mais rapidamente, associando-se a forma convencional de **Prolopa®** BD ou **Prolopa®** de 250 mg, ou **Prolopa®** dispersível ao **Prolopa®** HBS. Tal estratégia pode ser particularmente útil para a primeira dose do dia, que deve preferencialmente ser maior que as doses subsequentes. O ajuste posológico individual de **Prolopa®** HBS deve ser realizado lenta e cuidadosamente, com intervalos de no mínimo dois a três dias entre os incrementos de dose.
Em pacientes com acinesia noturna, efeitos positivos têm sido relatados com o aumento gradual da última dose noturna a até 250 mg de **Prolopa®** HBS, ingeridos ao deitar.
Resposta excessiva ao **Prolopa®** HBS (discinesia) pode ser controlada, com o aumento do intervalo entre as doses ao invés da redução da magnitude das mesmas.
A introdução de **Prolopa®** DR deve atender às necessidades individuais do paciente. A substituição pode ser realizada de um dia para o outro ou pode ser realizada gradativamente por um período de tempo maior. As doses diárias e sua distribuição ao longo do dia devem ser feitas em conformidade com as propriedades farmacocinéticas (a biodisponibilidade e a meia-vida) do **Prolopa®** DR em relação ao **Prolopa®** convencional e **Prolopa®** dispersível (vide item "Propriedades Farmacocinéticas").
Se a resposta ao **Prolopa®** HBS ou **Prolopa®** DR não for adequada, deve-se retornar ao tratamento com **Prolopa®**, na forma convencional ou dispersível.

Uso em pacientes com insuficiência renal
No caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária a redução de dose (vide item "Contraindicações").

Uso em pacientes com insuficiência hepática
A segurança e a eficácia de **Prolopa®** não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide item "Contraindicações").

Fls 8765
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

Prolopa® em geral é bem tolerado, mas eventualmente podem ocorrer efeitos indesejados, tais como movimentos involuntários, episódios psicóticos, angina *pectoris*, constipação, perda de peso e falta de ar.

- Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com **Prolopa®**, com base em relatos de casos espontâneos e casos de literatura.

A estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: 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), desconhecida (essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, portanto nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento).

Categoria de frequência desconhecida:

Distúrbios nos sistemas sanguíneo e linfático: anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatadas. Como em todo tratamento de longo prazo com levodopa, recomenda-se monitoração periódica hematológica e de função hepática e renal.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia foi relatada.

Distúrbios psiquiátricos: depressão pode fazer parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e podem também ocorrer em pacientes tratados com **Prolopa®**. Agitação, ansiedade, insônia, alucinações, delírios e desorientação temporária podem ocorrer particularmente em pacientes idosos e em pacientes com antecedentes psiquiátricos. A síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD) foi relatada.

Distúrbios do sistema nervoso: casos de ageusia ou disgeusia foram relatados. Em estágios tardios do tratamento, podem ocorrer discinesia (movimentos involuntários coreiformes, distônicos ou atetóticos). Esses, em geral, podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis com a redução da dose. Com tratamento prolongado, podem ocorrer variações da resposta terapêutica, incluindo episódios de acinesia, episódios de congelamento da marcha, deterioração de final da dose e efeito "liga-desliga". Esses podem ser eliminados ou são suportáveis, com ajuste da dose e administração de doses individuais menores mais frequentemente. Posteriormente, pode-se tentar aumentar a dose novamente para intensificar o efeito terapêutico.
O uso de **Prolopa®** pode ocasionar sonolência e tem sido associado, muito raramente, à sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

Distúrbios cardíacos: arritmias cardíacas foram relatadas.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática foi relatada. Distúrbios ortostáticos, em geral, melhoram com redução da dose de **Prolopa®**.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, diarreia e descoloração da saliva, da língua, dos dentes e da mucosa oral foram relatados com **Prolopa®**. Efeitos adversos gastrointestinais indesejáveis podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, e são em grande parte controláveis com a ingestão de **Prolopa®** com um lanche de baixo teor proteico ou líquidos, ou com aumento gradual da dose.

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: reações alérgicas como prurido, *rash* e hiperemia foram reladas.

Desordens do fígado e biliares: aumento de transaminases, fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase foi reportado.

Desordens renais e urinárias: elevação dos níveis sanguíneos de ureia foi relatada.

Fls 8766
Proc. Nº [illegible]023
Ass [illegible]

Pode ocorrer alteração da cor da urina (cromatúria), passando em geral por avermelhada e tornando-se mais escura após um tempo em repouso. Outros fluidos ou tecidos corporais também podem se descolorir ou se pigmentar, incluindo a saliva, a língua, os dentes ou a mucosa oral.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose são qualitativamente similares aos efeitos adversos de **Prolopa®** em doses terapêuticas, mas é provável que sejam mais graves. A superdose pode levar a efeitos adversos cardiovasculares (por exemplo, arritmia cardíaca), distúrbios psiquiátricos (por exemplo, confusão e insônia), efeitos gastrointestinais (por exemplo, náusea e vômitos) e movimentos involuntários anormais.
Caso um paciente ingira uma superdose de **Prolopa®** HBS ou **Prolopa®** DR (formas de liberação controlada), a ocorrência dos sintomas e sinais pode ser retardada devido ao tempo de absorção das substâncias ativas pelo estômago.

Tratamento

Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com o estado clínico do paciente. Determinados pacientes podem necessitar de tratamento sintomático para efeitos cardiovasculares (por exemplo, antiarrítmicos) ou efeitos no sistema nervoso central (por exemplo, estimulantes respiratórios e neurolépticos).
Além disso, para formulações de liberação controlada, uma maior absorção deve ser evitada utilizando método adequado.

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

MS-1.0100.0064
Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira– CRF-SP nº 32.252

Prolopa® e **Prolopa®** BD (comprimidos convencionais) e **Prolopa®** comprimidos dispersíveis
Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**
Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

Registrado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23
Indústria Brasileira

Prolopa® HBS
Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça por
Delpharm Milano S.R.L. – Segrate - Itália
Embalado por Delpharm Milano S.R.L. – Segrate – Itália ou Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2.020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro – RJ

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23
Indústria Brasileira

Prolopa® DR
Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça

Fls 8767
Proc. Nº 023/2023
Ass

por Skyepharma Production SAS, Saint-Quentin-Fallavier, França.
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

Roche

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/07/2022.

CDS 8.0E_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/08/2013	0658108/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2010	423017/10-5	Alteração nos Cuidados de Conservação	31/07/2013	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VPS	**Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
10/10/2013	0856503/13-1	Notificação de Alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2013	0164447/13-5	Inclusão de local de fabricação do fármaco	10/10/2013	Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.
23/04/2014	0306981/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2014	0306981/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Dizeres Legais	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos. **Prolopa®** BD comprimidos de

Fls 3768
Proc. Nº 02/2023
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
									125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
							O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas Como devo usar este medicamento?* / Posologia e modo de usar Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas * Apenas bula do **Prolopa®** comprimidos dispersíveis		**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.
21/10/2014	0950480/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014	0950480/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014		VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos. **Prolopa®** BD comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.

Fls 8769
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/07/2015	0637499/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2015	0637499/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014	O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas Como devo usar este medicamento?* / Posologia e modo de usar Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas * Apenas bula do Prolopa® comprimidos dispersíveis	VP/VPS	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.
15/12/2015	1090623/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2015	1090623/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas / Advertências e Precauções Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos. **Prolopa® BD** comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60

Fls 8770
Proc. Nº 02312023
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
									comprimidos birranhurados. **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
07/04/2016	1517947/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	1517947/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.
04/11/2016	2453773/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	2453773/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	Dizeres Legais	VP/VPS	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.
02/03/2018	0164629/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	0010354/15-3	Atualização de Especificação e Método Analítico	26/02/2018	5.Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7.Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.
09/05/2018	0371250/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2016	1416180/16-0	Ampliação do prazo de validade	19/03/2018	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem

Fls 8771
Proc. Nº 025/2023

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
									com 30 comprimidos ranhurados
							VPS: 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; VP: 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? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos. **Prolopa®** BD comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
05/07/2018	0538032/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2018	0538032/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2018			

Fls 8772
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/09/2018	0881941186	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2018	0879131/18-7	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/09/2018	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
19/12/2019	3514094191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	3422604/19-4	11126 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem primária do medicamento	11/12/2019	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados
11/02/2021	0563850/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2020	1422262/20-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	18/01/2021	VP: Dizeres legais VPS: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas (VigiMed) Dizeres Legais	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagens com 30 comprimidos.

Fls 8773
Proc. Nº 025/2023
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/12/2021	8439914/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2021	6996727-21/0	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	15/12/2021	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
									Prolopa® comprimidos dispersíveis de 125 mg; **Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados; **Prolopa®** BD* comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados; **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
01/07/2022	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/07/2022	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/07/2022	Dizeres legais	VP/VPS	

Fls 3774
Proc. Nº 023/2023

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/12/2021	8439914/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2021	6996727-21/0	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	15/12/2021	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
									Prolopa® comprimidos dispersíveis de 125 mg; **Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados; **Prolopa®** BD* comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados; **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
01/07/2022	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/07/2022	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/07/2022	Dizeres legais	VP/VPS	

Fls 8775
Proc. Nº 023/2023
ASS

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde

Fls 8776
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8777
Proc. Nº 023/2023
Ass

RETEMIC UD®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos revestidos de liberação prolongada
10 mg

Fls 8778
Proc. Nº APSEN
Ass

RETEMIC UD

cloridrato de oxibutinina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 10 mg.

Caixas com 15 e 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxibutinina.....10 mg

Excipientes* qsp ..... 1 comp

*Excipientes: Glicose anidra, Manitol, Povidona, Dióxido de silício, Polietilenoglicol, Ácido esteárico, Estearato de magnésio, Acetato de celulose, Hidroxipropilmetilcelulose, Copolividona, Dióxido de titânio

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RETEMIC UD, cujo princípio ativo é o cloridrato de oxibutinina, é indicado para:

- Alívio dos sintomas urológicos relacionados com a micção, tais como: incontinência urinária, urgência miccional, noctúria e incontinência em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa.
- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica.
- Nos distúrbios psicossomáticos da micção.
- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A terapia oral com oxibutinina para incontinência urinária e instabilidade da bexiga está muito bem documentada, embora se observe uma incidência de 30 a 80% de efeitos colaterais antincolinérgicos, que freqüentemente obriga a redução da dose terapêutica ou descontinuação do tratamento.

Fls 8779
Proc. Nº 023/2023
Ass

Esta nova forma farmacêutica em comprimidos de liberação controlada tem também como finalidade fornecer facilidade posológica ao paciente, desta forma, haverá melhor adesão do paciente ao tratamento e maior comodidade ao mesmo, facilitando também a prescrição dos médicos especialistas. (Scorticatti C, Suarez P, López MA, Sierra H, Gandía D, Faour J. Oral Controlled release oxybutynin-sol for the once daily treatment in female patients with pure unstable bladder).

Segue abaixo uma breve descrição de estudos de especial relevância na comprovação da eficácia e segurança da oxibutinina.

Em outro estudo, Gleason DM e col. avaliaram em 16 centros, o tratamento de oxibutinina de ação prolongada para tratamento da incontinência urinária de urgência, num total de 256 pacientes. A eficácia foi alcançada em todas as doses estudadas (5 a 30 mg/dia), em 70,8% dos pacientes utilizando dose de manutenção de 5 a 15 mg/dia. A média dos episódios de incontinência de urgência por semana diminuiu de 18,8 inicial para 3,9 na semana 1, 2,7 na semana 4 e 2,8 no final do estudo. Para os pacientes que relataram episódios de incontinência de urgência no início do tratamento, mas que ficaram tratados na semana 1, 31% permaneceram sem apresentar a incontinência nas avaliações subseqüentes. Os pacientes que eram tratados com outra medicação mostraram melhora sintomática depois da mudança para o tratamento com oxibutunina de liberação controlada. Em uma parte do estudo, 58,6% dos pacientes relataram boca seca, e destes, 23,0% apresentaram na intensidade de moderada a severa. Somente 1,6% dos participantes descontinuaram a medicação devido a boca seca. Com isso, foi concluído que o tratamento com oxibutinina de liberação controlada reduziu o número de episódios de incontinência. O benefício máximo foi demonstrado na semana 4 e foi continuado até 12 semanas da manutenção da terapia. (Gleason DM, Sussset J, White C, Munoz DR, Sand PK. Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Urology 1999; 54(3):420-423).

Um estudo duplo-cego, placebo controlado de oxibutinina de liberação prolongada em pacientes geriátricos mostrou 90% da redução nos episódios de incontinência de urgência semanal e decréscimo de 86% no uso de fralda geriátrica. Estes resultados são clinicamente importantes pois a incontinência urinária é a segunda causa da admissão de assistência de enfermagem em domicílio. (Chamberlain TM, Stephenson DW, Appell, et al. Urinary incontinence in the long-term care patient. Consultant Pharmacist 1990; 5:173-178).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RETEMIC UD (Cloridrato de oxibutinina) exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa.

Estudos em coelhos demostraram que o produto apresenta somente um quinto da atividade anticolinérgica da atropina, porém tem uma atividade antiespasmódica vesical de 4 a 10 vezes superior. Não provoca

Fls 3780
Proc. Nº 023/2023
Ass

bloqueio dos efeitos da acetilcolina nas junções neuromusculares, nem nos gânglios do sistema autônomo (efeitos antinicotínicos).

Não tem efeito sobre os músculos lisos dos vasos sanguíneos.

Nos pacientes com bexiga neurogênica reflexa e bexiga neurogênica espástica não inibida, estudos de cistometria demostraram que a droga aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e, retarda o desejo inicial de incontinência como nas fases de micção voluntária.

A droga reúne características indispensáveis para qualquer antiespasmódico: é um potente antiespasmódico com atividade anticolinérgica-neurotrópica em diversos órgãos e sistemas. A oxibutinina foi bem tolerada, segundo estudos controlados realizados com a administração por 30 dias e em estudos não controlados, nos quais alguns pacientes receberam a droga durante dois anos.

Farmacocinética:

A oxibutinina é absorvida pelo trato gastrointestinal e apresenta biotransformação hepática

Biodisponibilidade:

A oxibutinina de liberação controlada pode alcançar o cólon em 3 a 5 horas, após a administração do comprimido. A oxibutinina é continuamente liberada do comprimido de liberação controlada por 24 horas; assim, a droga é liberada através do trato gastrointestinal, mas principalmente na região do cólon, e a oxidação pré-sistêmica mediada pelo Citocromo P450 pode ser menos extensiva no cólon do que no intestino delgado.

Transporte e Metabolismo:

A oxibutinina sofre metabolismo hepático, onde há sua biotransformação. O principal metabólito ativo é o N-desetiloxibutinina, o qual apresenta atividades farmacodinâmicas análogas à da oxibutinina.

Excreção:

A excreção é primariamente por via renal. Menos que 0,1% da dose administrada é excretada na forma inalterada na urina. Também, menos que 0,1% da dose administrada é excretada como metabólito desetiloxibutinina.

Tempo médio estimado para início da ação terapêutica:

A oxibutinina de liberação controlada pode alcançar o cólon em 3 a 5 horas, após a administração do comprimido. Ela é continuamente liberada do comprimido de liberação controlada por 24 horas

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETEMIC UD é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes que apresentam hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina;
- Pacientes com glaucoma, bem como em casos de obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paralítico, atonia intestinal dos idosos, ou em pacientes debilitados, megacolon, megacolon tóxico com complicação de colite ulcerativa, colite severa e miastenia grave;

Fls 8781
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Pacientes com estado cardiovascular instável, em hemorragia aguda e, nos que apresentam uropatia obstrutiva;
- Durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto RETEMIC UD é de uso oral.

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC UD nos idosos e em todos os pacientes com neuropatias relacionada com o sistema nervoso autônomo, ou com afecções hepáticas renais.
A administração de RETEMIC UD a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paralítico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença.
A oxibutinina pode agravar os sintomas do hipertireoidismo, distúrbios cardíacos de origem coronária, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia da próstata.
É necessário administrar o produto com cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois este distúrbio pode ser agravado pelos fármacos anticolinérgicos.

Gravidez

Os estudos realizados em animais não evidenciaram alteração da fertilidade ou dano fetal. Contudo, a segurança do uso de RETEMIC UD em mulheres grávidas, a menos que o médico julgue que o benefício provável justifique os possíveis riscos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

Amamentação

Não foi determinado se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas através do leite materno, devem ser tomados cuidados especiais se o produto for indicado para mulheres que estejam amamentando.

Fls 8782
Proc. Nº 023/2023
Ass

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de oxibutinina foi demonstrada em crianças com cinco anos de idade ou mais.

O RETEMIC UD não deve ser administrado em crianças com idade abaixo de cinco anos.

Geriatria

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC UD nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos, são as mesmas recomendadas para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos pacientes em condições normais, a oxibutinina não modifica o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas enzimas microssomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína, warfarina, fenilbutazona e tolbutamida).

O uso simultâneo com medicamentos antimuscarínicos potencializa este efeito, bem como o efeito sedativo é aumentado quando do uso com depressores do SNC.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos revestidos devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

O prazo de validade de RETEMIC UD é de 24 meses após a 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.

RETEMIC UD comprimido revestido de 10 mg é redondo, branco, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto RETEMIC UD é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 10 mg. O produto é de uso oral.

Uso Adulto:

A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg ou 10 mg, uma vez ao dia por via oral; ou seja, 1 comprimido a cada 24 horas (5 mg/dia ou 10 mg/dia).

Limite máximo diário na literatura – 15 mg/dia

Fls 8783
Proc. Nº 023/2023
Ass

Uso pediátrico acima de 5 anos:

A dose usual é de um comprimido de 5 mg, uma vez ao dia, por via oral; ou seja, 1 comprimido a cada 24 horas (5 mg/dia). **Limite Máximo Diário:** A dose pode ser aumentada para 1 comprimido de 10 mg, uma vez ao dia, observando a efetividade e tolerância.

Duração máxima de 12 meses de tratamento.

A oxibutinina de liberação controlada pode alcançar o cólon em 3 a 5 horas, após a administração do comprimido. É continuamente liberada por 24 horas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Geriatria

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC UD nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos, são as mesmas recomendadas para os adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Após a administração do cloridrato de oxibutinina, podem ocorrer os sintomas comuns ao uso de outros agentes anticolinérgicos: secura da boca, diminuição da transpiração, retenção urinária, visão turva, taquicardia, palpitações, midríase, cicloplegia, aumento da pressão ocular, sonolência, debilidade, vertigens, insônia, vômitos, constipação, impotência, supressão da lactação, reações alérgicas (incluindo urticária).

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem com RETEMIC UD (cloridrato de oxibutinina) podem ser devido aos agentes anticolinérgicos. Podem ocorrer reações relacionadas com o SNC (agitação, excitação, comportamento psicótico), com o sistema circulatório (sensação de calor, hipertensão ou hipotensão, insuficiência circulatória), insuficiência respiratória, paralisia e coma.

Conduta em casos de superdose:

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, compreendendo:

- Lavagem gástrica imediata ou indução à emese (quando possível); administração de carvão ativado;
- Controle da respiração, injeção endovenosa de 0,5-2 mg de fisostigmina, repetida, se necessário, até um total de 5 mg;
- A hiperpirexia pode ser tratada com bolsas de gelo ou aplicações de compressas frias ou com álcool.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls 8784
Proc. Nº 023/2023
Ass.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0108

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39282

Importado e embalado por APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por LABORATÓRIO ELEA PHOENIX S.A.

Buenos Aires – Argentina

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

RetemicUD_com_VPS_v05



Fls 8785
Proc. Nº 023/2023
Ass

RETEMIC®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos 5 mg

Fls 8786
Proc. Nº 023/2023
Ass.
APSEN

RETEMIC®

cloridrato de oxibutinina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 mg. Caixas contendo 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de oxibutinina (equivalente a 4,535 mg de oxibutinina)..... 5 mg

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: estearato de cálcio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, corante azul brilhante laca de alumínio e dióxido de silício

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é indicado para o alívio dos sintomas urológicos relacionados às seguintes condições clínicas:

- Incontinência urinária;
- Urgência miccional;
- Noctúria e incontinência urinária em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa;
- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica;
- Nos distúrbios psicossomáticos da micção;
- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos demonstraram a eficácia da oxibutinina no tratamento da incontinência urinária e da bexiga hiperativa.

A melhora sintomática com o uso de oxibutinina foi relatada em 3 estudos clínicos em mulheres idosas, com mais de 75 anos de idade *(Szonyi G et al. Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. **Age Ageing** 1995; 24: 287-91; Goode PS et al.*

Fls 8787
Proc. Nº 023/2023
Ass

Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. ***J Am Geriatr Soc*** *2002; 50: 808-16; Ouslander JG et al.* Overactive bladder: special considerations in the geriatric population.***Am J Manag Care*** *2000; 6 Suppl. 11: S599-606).*

No estudo de Szonyi e cols. foram estudadas 28 mulheres com idade > 70 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 mg 2 vezes ao dia. Houve uma melhora significante em relação ao placebo na frequência e incontinência urinária nas mulheres que fizeram uso do ativo. O efeito adverso mais comum foi boca seca (93 %), seguida por pirose (57 %).

Goode e cols. estudaram 35 mulheres com idade > 55 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 a 5 mg 3 vezes ao dia. Houve melhora significante na capacidade vesical e na frequência e incontinência urinárias.

Ouslander e cols. estudaram 98 mulheres com idade ≥ 75 anos e observaram melhora nos episódios de urgência e incontinência urinárias.

Outros 4 estudos clínicos foram realizados comparando a oxibutinina (9 a 20 mg ao dia) com placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor; suas características estão resumidas na **Tabela 1** (*Riva D, Casolati E. Oxybutynin chloride in the treatment of female idiopathic bladder instability. Results from doubleblind treatment.* ***Clin Exp Obstet Gynecol*** *1984; 1 I: 37-42.; Collas DM et al. Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in the elderly - a placebo controlled trial [abstract].* ***Age Ageing*** *1994; 23 Suppl. 2: 9; Moore KH et al. Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability.* ***Br J Urol*** *1990 Nov; 66: 479-85; Tapp AJS et al. The treatment of detrusor instability in postmenopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study.* ***British Joumal of Obstetrics and Gynaecology****, 1990:97, 521-526.)* Um destes estudos *(Moore KH et al.)* demonstrou melhora na urgência e incontinência urinárias em 60% das 49 mulheres durante o tratamento com oxibutinina *versus* 2% durante o placebo.

Tabela 1

Estudos de eficácia comparativa entre oxibutinina e placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor.

Autores (casuística)	Média de idade	Dosagem da oxibutinina	Duração	Resultados de eficácia global
Collas e cols. (n=28)	82 anos	2,5 mg 2x/dia	6 semanas	Oxibutirina ≥ Placebo
Moore e cols. (n=49)	46,2 anos	3 mg 3x/dia	Não disponível	Oxibutirina ≥ Placebo
Riva e Casolati (n=24)	51,5 anos	5 mg 3x/dia	20 dias	Oxibutirina ≥ Placebo
Tapp e cols. (n=24)	61 anos	5 mg 4x/dia	14 dias	Oxibutirina ≥ Placebo

Um outro estudo comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia com placebo e com propantelina em 154 pacientes por 4 semanas (Thuroff JW et al. *Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline*

Fls 8788
Proc. Nº 023/2023
Ass

versus placebo. **J Urol** 1991 Apr; 145:813-7). Os pacientes apresentavam hiperatividade do detrusor; houve uma tendência a um efeito melhor com relação aos sintomas de incontinência urinária com o uso da oxibitinina (58 % dos pacientes) do que com a propantelina (45 %) ou placebo (43 %).

Outro estudo foi realizado por Gajewski e cols. (*Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. **J Urol** 1986 May; 135: 966-8*) em 34 pacientes com hiperatividade do detrusor consequente à esclerose múltipla no qual se comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia (n=19) com a propantelina 15 mg ao dia (n=15) por 6 a 8 semanas. A oxibutinina também se mostrou superior à propantelina.

A taxa global de bons resultados relatada com o uso da oxibutinina (> 50 % de melhora nos sintomas) varia de 61 a 86 % com a dose de 15 mg ao dia (*Abramov Y, Sand PK.O xybutynin for treatment of urge urinary incontinence and overactive bladder: an updated review. **Expert Opin Pharmacother**. 2004 Nov;5(11):2351-9*).

Com relação à tolerabilidade, os estudos demonstram que os efeitos adversos com o uso da oxibutinina, apesar de comuns, não são irreversíveis e não ameaçam à vida. Em uma revisão com 192 pacientes que fizeram uso de oxibutinina, 76% dos pacientes apresentaram efeitos adversos *(Baigrie RJ et al. Oxybutinin: is it safe? **Brit J Urol** 1988, 62: 319-32.)* O efeito adverso mais comumente relatado foi boca seca, embora disfagia, úlcera gástrica, náusea, cefaleia, vertigem e sonolência também tenham sido relatados. Além disso, os estudos demonstram que os efeitos adversos da oxibutinina são dose-dependentes (*Yarker YE et al. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in detrusor instability. **Drugs Aging** (New Zealand) 1995, 6(3): 243-262*)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e também inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa; ela apresenta somente um quinto da atividade anticolinérgica da atropina, porém tem uma atividade antiespasmódica vesical de 4 a 10 vezes superior. A oxibutinina não bloqueia os efeitos da acetilcolina nas junções neuromusculares, nem nos gânglios do sistema autônomo (efeitos antinicotínicos); ela também não tem efeito sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos.

Nos pacientes com bexiga neurogênica reflexa e bexiga neurogênica espástica não inibida, estudos de cistometria demonstraram que a droga aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) diminui a urgência e a frequência urinárias, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária.

Fls 8789
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmacocinética

A oxibutinina administrada por via oral é absorvida no trato gastrointestinal e apresenta um pico plasmático de cerca de 7 mcg/l, 50 minutos após a administração de 5 mg. Ela tem biodisponibilidade oral de aproximadamente 6%, liga-se às proteínas plasmáticas (>99%) e apresenta metabolização hepática (via CYP3A4), sofrendo metabolismo de primeira passagem e formando metabólitos ativos e inativos. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3 horas e a excreção é urinária, como metabólitos e como droga não modificada (<0,1%).

Tempo médio estimado para início da ação

O tempo estimado para o início de ação é de 30 a 60 minutos, com o pico de ação ocorrendo após 3 a 6 horas. A duração do efeito é de 6 a 10 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina ou a qualquer dos componentes da formulação.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado para pacientes com glaucoma de ângulo fechado, com obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paralítico, atonia intestinal dos idosos, megacolon, megacolon tóxico, complicação de colite ulcerativa, colite grave e miastenia grave; ele também é contraindicado em pacientes com estado cardiovascular instável por hemorragia aguda e nos que apresentam uropatia obstrutiva ou retenção urinária.

-Durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é de uso oral.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser administrado com cautela a pacientes expostos a altas temperaturas ambientais ou que tenham feito exercícios físicos intensos, pois a diminuição da transpiração pode provocar prostração e febre devido ao aquecimento corporal.

Os anticolinérgicos podem causar agitação, confusão mental, sonolência, tontura, alucinações e visão turva que podem diminuir as habilidades física e mentais; por essa razão, os pacientes devem ser avisados para ter cuidado na realização de atividades que exijam atenção, como conduzir veículos ou

Fls 8790
Proc. Nº 025[illegible]2023
Ass

operar máquinas. Deve-se considerar redução da dose ou descontinuação do tratamento se ocorrerem efeitos no sistema nervoso central (SNC). A administração de sedativos e de bebidas alcoólicas pode aumentar a sonolência causada pelo produto.

Deve-se ter cautela quanto do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em idosos e em pacientes com neuropatias autonômicas ou com insuficiência hepática ou renal.

A administração de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paralítico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença.
A oxibutinina pode agravar os sintomas do hipertireoidismo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia prostática.
É necessário administrar o produto com cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois esta condição pode ser agravada pelos medicamentos anticolinérgicos.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser usado com cautela em pacientes com demência tratados com inibidores da colinesterase, pois pode haver agravamento da doença.

Caso o paciente em uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) apresente diarreia, deve-se considerar a possibilidade desta ser um sintoma inicial de obstrução intestinal incompleta, especialmente em pacientes com ileostomia ou colostomia.

Casos de angioedema envolvendo o rosto, lábios, língua e /ou laringe já foram relatados com o uso de oxibutinina; alguns casos ocorreram após uma única dose. RETEMIC® deve ser imediatamente descontinuado e tratamento prontamente instituído caso haja envolvimento da língua e da laringe.

Gravidez
Os estudos realizados em animais não evidenciaram alteração da fertilidade ou dano fetal, contudo, a segurança do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em mulheres grávidas ou que venham a engravidar não foi estabelecida.
O produto não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o médico julgue que o benefício clínico provável justifique os possíveis riscos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

Fls 8791
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Amamentação

Não foi determinado se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas pelo leite materno, recomenda-se cautela se o produto for indicado para mulheres que estejam amamentando.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de oxibutinina foi demonstrada em crianças com cinco anos de idade ou mais.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) não deve ser administrado a crianças com idade abaixo de cinco anos.

Uso em idosos:

Devem ser tomadas precauções quando RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) for usado em idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A oxibutinina não modifica o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas enzimas microssomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína, warfarina, fenilbutazona e tolbutamida).

O uso simultâneo de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com medicamentos antimuscarínicos potencializa seu efeito, bem como o efeito sedativo é aumentado com o uso de depressores do SNC.

Interações medicamento-exame laboratorial

Até o momento não existem dados que demonstrem a interferência de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com os resultados de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RETEMIC® comprimido (cloridrato de oxibutinina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

RETEMIC® comprimido de 5 mg é azul, circular, côncavo, liso em ambas as faces..

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Fls 8792
Proc. Nº 023/2023
Ass

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Adulto:

A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 comprimido de 5 mg de 12 em 12 horas ou 1 comprimido de 8 em 8 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é de 1 comprimido de 5 mg, 4 vezes ao dia (a cada 6 horas).

Uso pediátrico acima de 5 anos:

A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg, 2 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 comprimido de 5 mg de 12 em 12 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é de 1 comprimido de 5 mg, 3 vezes ao dia (a cada 8 horas).

Este medicamento não deve ser mastigado.

Geriatria

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao cloridrato de oxibutinina são apresentadas a seguir, em ordem decrescente de frequência:

Reações muito comuns (> 1/10): tontura, sonolência, xerostomia, constipação e náuseas.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): arritmia, dor precordial, hipotensão, edema, rubor, hipertensão, taquicardia, cefaleia, nervosismo, insônia, confusão mental, depressão, fadiga, prurido, xeroderma, hiperglicemia, diarreia, dispepsia, dor abdominal, garganta seca, disfagia, eructação, flatulência, refluxo gastroesofágico, vômitos, infecção do trato urinário, retenção urinária, cistite, disúria, polaciúria, fraqueza, artralgia, dor lombar, dor nos membros inferiores, visão turva, xeroftalmia, ceratoconjuntivite seca, asma, bronquite, tosse, rouquidão, congestão nasal, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sede aumentada, diminuição da transpiração.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): anafilaxia, anorexia, ciclopegia, alucinações, disfunção erétil, supressão da lactação, diminuição da memória, midríase, reações psicóticas, intervalo Q-T prolongado, convulsões, glaucoma.

Fls 8793
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer reações relacionadas ao SNC (agitação, excitação, comportamento psicótico), ao sistema circulatório (sensação de calor, hipertensão ou hipotensão, insuficiência circulatória), insuficiência respiratória, paralisia e coma.

Conduta em casos de superdose

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, compreendendo:

• lavagem gástrica imediata ou indução à êmese (quando possível); administração de carvão ativado;

• controle da respiração, injeção endovenosa de 0,5-2 mg de fisostigmina, repetida, se necessário, até um total de 5 mg;

• a hiperpirexia pode ser tratada com bolsas de gelo ou aplicações de compressas frias ou com álcool.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0108

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39282

Registrado e fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 –São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

Fls 8794
Proc. Nº 023/2023
Ass

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/04/2023.

Retemic_com_VPS_v05



APSEN

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA[1]

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 da aprovação	Itens de bula[2]	Versões (VP/VPS)[3]	Apresentações relacionadas[4]
27/04/2023	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP VPS	5 mg x 30 comprimidos 5 mg x 60 comprimidos
31/03/2021	1228135/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	4d. Mudança menor de sulco	31/03/2021	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	- 5mg x 30 comprimidos; - 5mg x 60 comprimidos;
17/11/2020	4047263/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 5mg x 30 comprimidos; - 5mg x 60 comprimidos;
29/05/2019	0482965/19-4	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 5mg x 30 comprimidos; - 5mg x 60 comprimidos;

Fls 8795
Proc. Nº 023/2023
Ass

APSEN

15/10/2015	09132161/15-3	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? 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP VPS	- 5mg x 30 comprimidos; - 5mg x 60 comprimidos;
31/01/2014	0086190/14-1	Notificação de Alteração de texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 5mg x 30 comprimidos; - 5mg x 60 comprimidos;
15/04/2013	0284576/13-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	- 5mg x 30 comprimidos; - 5mg x 60 comprimidos;

[1] Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

[2] Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

[3] Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

[4] Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

Fls 8796
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Fls 8797
Proc. Nº 023/2023
Ass

RETEMIC®

Apsen Farmacêutica S.A.
Xarope 1mg/mL

Fls 8798
Proc Nº 023/2023
Ass
ARSEN

RETEMIC®

cloridrato de oxibutinina

APRESENTAÇÕES

Xarope de 1 mg/mL. Frascos contendo 120 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ml de xarope contém:

cloridrato de oxibutinina (equivalente a 0,907 mg de oxibutinina).... 1 mL

Excipientes q.s.p..... 1 mg

Excipientes: ácido cítrico, glicerol, citrato de sódio, sorbitol, metilparabeno, água purificada, essência de aniz natural, sacarose e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é indicado para o alívio dos sintomas urológicos relacionados às seguintes condições clínicas:

- Incontinência urinária;
- Urgência miccional;
- Noctúria e incontinência urinária em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa;
- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica;
- Nos distúrbios psicossomáticos da micção;
- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos demonstraram a eficácia da oxibutinina no tratamento da incontinência urinária e da bexiga hiperativa.

A melhora sintomática com o uso de oxibutinina foi relatada em 3 estudos clínicos em mulheres idosas, com mais de 75 anos de idade *(Szonyi G et al. Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial.* ***Age Ageing*** *1995; 24: 287-91; Goode PS et al.*

Fls 8799
Proc. Nº 023/2023
Ass

Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. ***J Am Geriatr Soc*** *2002; 50: 808-16; Ouslander JG et al.* Overactive bladder: special considerations in the geriatric population.***Am J Manag Care*** *2000; 6 Suppl. 11: S599-606).*

No estudo de Szonyi e cols. foram estudadas 28 mulheres com idade > 70 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 mg 2 vezes ao dia. Houve uma melhora significante em relação ao placebo na frequência e incontinência urinária nas mulheres que fizeram uso do ativo.O efeito adverso mais comum foi boca seca (93 %), seguida por pirose (57 %).
Goode e cols. estudaram 35 mulheres com idade > 55 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 a 5 mg 3 vezes ao dia. Houve melhora significante na capacidade vesical e na frequência e incontinência urinárias.
Ouslander e cols. estudaram 98 mulheres com idade ≥ 75 anos e observaram melhora nos episódios de urgência e incontinência urinárias.

Outros 4 estudos clínicos foram realizados comparando a oxibutinina (9 a 20 mg ao dia) com placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor; suas características estão resumidas na **Tabela 1** (*Riva D, Casolati E. Oxybutynin chloride in the treatment of female idiopathic bladder instability. Results from doubleblind treatment.* ***Clin Exp Obstet Gynecol*** *1984; I I: 37-42.; Collas DM et al. Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in the elderly - a placebo controlled trial [abstract].* ***Age Ageing*** *1994; 23 Suppl. 2: 9; Moore KH et al. Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability.* ***Br J Urol*** *1990 Nov; 66: 479-85;Tapp AJS et al. The treatment of detrusor instability in postmenopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study.* ***British Joumal of Obstetrics and Gynaecology****, 1990:97, 521-526.)* Um destes estudos *(Moore KH et al.)* demonstrou melhora na urgência e incontinência urinárias em 60% das 49 mulheres durante o tratamento com oxibutinina *versus* 2% durante o placebo.

Tabela 1

Estudos de eficácia comparativa entre oxibutinina e placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor.

Autores (casuística)	Média de idade	Dosagem da oxibutinina	Duração	Resultados de eficácia global
Collas e cols. (n=28)	82 anos	2,5 mg 2x/dia	6 semanas	Oxibutirina ≥ Placebo
Moore e cols. (n=49)	46,2 anos	3 mg 3x/dia	Não disponível	Oxibutirina ≥ Placebo
Riva e Casolati (n=24)	51,5 anos	5 mg 3x/dia	20 dias	Oxibutirina ≥ Placebo
Tapp e cols. (n=24)	61 anos	5 mg 4x/dia	14 dias	Oxibutirina ≥ Placebo

Um outro estudo comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia com placebo e com propantelina em 154 pacientes por 4 semanas (Thuroff JW et al. *Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of*

Fls 3800
Proc. Nº 023/2023
Ass

frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. **J Urol** 1991 Apr; 145:813-7). Os pacientes apresentavam hiperatividade do detrusor; houve uma tendência a um efeito melhor com relação aos sintomas de incontinência urinária com o uso da oxibitinina (58 % dos pacientes) do que com a propantelina (45 %) ou placebo (43 %).

Outro estudo foi realizado por Gajewski e cols. (*Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia.* ***J Urol*** *1986 May; 135: 966-8*) em 34 pacientes com hiperatividade do detrusor consequente à esclerose múltipla no qual se comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia (n=19) com a propantelina 15 mg ao dia (n=15) por 6 a 8 semanas. A oxibutinina também se mostrou superior à propantelina.

A taxa global de bons resultados relatada com o uso da oxibutinina (> 50 % de melhora nos sintomas) varia de 61 a 86 % com a dose de 15 mg ao dia (*Abramov Y, Sand PK.O xybutynin for treatment of urge urinary incontinence and overactive bladder: an updated review.* ***Expert Opin Pharmacother****. 2004 Nov;5(11):2351-9*).

Com relação à tolerabilidade, os estudos demonstram que os efeitos adversos com o uso da oxibutinina, apesar de comuns, não são irreversíveis e não ameaçam à vida. Em uma revisão com 192 pacientes que fizeram uso de oxibutinina, 76% dos pacientes apresentaram efeitos adversos *(Baigrie RJ et al. Oxybutinin: is it safe?* ***Brit J Urol*** *1988, 62: 319-32.)* O efeito adverso mais comumente relatado foi boca seca, embora disfagia, úlcera gástrica, náusea, cefaleia, vertigem e sonolência também tenham sido relatados. Além disso, os estudos demonstram que os efeitos adversos da oxibutinina são dose-dependentes (*Yarker YE et al. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in detrusor instability.* ***Drugs Aging*** *(New Zealand) 1995, 6(3): 243-262*)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e também inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa; ela apresenta somente um quinto da atividade anticolinérgica da atropina, porém tem uma atividade antiespasmódica vesical de 4 a 10 vezes superior. A oxibutinina não bloqueia os efeitos da acetilcolina nas junções neuromusculares, nem nos gânglios do sistema autônomo (efeitos antinicotínicos); ela também não tem efeito sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos.

Nos pacientes com bexiga neurogênica reflexa e bexiga neurogênica espástica não inibida, estudos de cistometria demonstraram que a droga aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. RETEMIC® (cloridrato de

Fls 8801
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

oxibutinina) diminui a urgência e a frequência urinárias, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária.

Farmacocinética

A oxibutinina administrada por via oral é absorvida no trato gastrointestinal e apresenta um pico plasmático de cerca de 7 mcg/l, 50 minutos após a administração de 5 mg. Ela tem biodisponibilidade oral de aproximadamente 6%, liga-se às proteínas plasmáticas (>99%) e apresenta metabolização hepática (via CYP3A4), sofrendo metabolismo de primeira passagem e formando metabólitos ativos e inativos. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3 horas e a excreção é urinária, como metabólitos e como droga não modificada (<0,1%).

Tempo médio estimado para início da ação

O tempo estimado para o início de ação é de 30 a 60 minutos, com o pico de ação ocorrendo após 3 a 6 horas. A duração do efeito é de 6 a 10 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina ou a qualquer dos componentes da formulação.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado para pacientes com glaucoma de ângulo fechado, com obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paralítico, atonia intestinal dos idosos, megacolon, megacolon tóxico, complicação de colite ulcerativa, colite grave e miastenia grave; ele também é contraindicado em pacientes com estado cardiovascular instável por hemorragia aguda e nos que apresentam uropatia obstrutiva ou retenção urinária.

-Durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é de uso oral.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser administrado com cautela a pacientes expostos a altas temperaturas ambientais ou que tenham feito exercícios físicos intensos, pois a diminuição da transpiração pode provocar prostração e febre devido ao aquecimento corporal.

Fls 8802
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os anticolinérgicos podem causar agitação, confusão mental, sonolência, tontura, alucinações e visão turva que podem diminuir as habilidades física e mentais; por essa razão, os pacientes devem ser avisados para ter cuidado na realização de atividades que exijam atenção, como conduzir veículos ou operar máquinas. Deve-se considerar redução da dose ou descontinuação do tratamento se ocorrerem efeitos no sistema nervoso central (SNC). A administração de sedativos e de bebidas alcoólicas pode aumentar a sonolência causada pelo produto.

Deve-se ter cautela quanto do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em idosos e em pacientes com neuropatias autonômicas ou com insuficiência hepática ou renal.

A administração de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paralítico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença.
A oxibutinina pode agravar os sintomas do hipertireoidismo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia prostática.
É necessário administrar o produto com cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois esta condição pode ser agravada pelos medicamentos anticolinérgicos.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser usado com cautela em pacientes com demência tratados com inibidores da colinesterase, pois pode haver agravamento da doença.

Caso o paciente em uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) apresente diarreia, deve-se considerar a possibilidade desta ser um sintoma inicial de obstrução intestinal incompleta, especialmente em pacientes com ileostomia ou colostomia.

Casos de angioedema envolvendo o rosto, lábios, língua e /ou laringe já foram relatados com o uso de oxibutinina; alguns casos ocorreram após uma única dose. RETEMIC® deve ser imediatamente descontinuado e tratamento prontamente instituído caso haja envolvimento da língua e da laringe.

Gravidez

Os estudos realizados em animais não evidenciaram alteração da fertilidade ou dano fetal, contudo, a segurança do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em mulheres grávidas ou que venham a engravidar não foi estabelecida.

Fls 8803
Proc. Nº 02312023
Ass

O produto não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o médico julgue que o benefício clínico provável justifique os possíveis riscos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

Amamentação
Não foi determinado se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas pelo leite materno, recomenda-se cautela se o produto for indicado para mulheres que estejam amamentando.

Uso Pediátrico
A segurança e a eficácia da administração de oxibutinina foi demonstrada em crianças com cinco anos de idade ou mais.
RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) não deve ser administrado a crianças com idade abaixo de cinco anos.

Uso em idosos:
Devem ser tomadas precauções quando RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) for usado em idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A oxibutinina não modifica o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas enzimas microssomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína, warfarina, fenilbutazona e tolbutamida).
O uso simultâneo de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com medicamentos antimuscarínicos potencializa seu efeito, bem como o efeito sedativo é aumentado com o uso de depressores do SNC.

Interações medicamento-exame laboratorial
Até o momento não existem dados que demonstrem a interferência de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com os resultados de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RETEMIC® xarope (cloridrato de oxibutinina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

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

Fls 3804
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.

RETEMIC® xarope de 1 mg/mL é uma solução límpida, levemente opalescente, ligeiramente amarelada com odor característico de anis

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 Adulto

1 colher-medida (5 mg/5 mL) de xarope, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 colher-medida de 12 em 12 horas ou 1 colher-medida de 8 em 8 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é uma colher-medida, 4 vezes ao dia (a cada 6 horas).

Uso pediátrico acima de 5 anos

1 colher-medida (5 mg/5 mL) de xarope, 2 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 colher-medida de 12 em 12 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é de uma colher-medida de xarope, 3 vezes ao dia (a cada 8 horas).

Geriatria

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao cloridrato de oxibutinina são apresentadas a seguir, em ordem decrescente de frequência:

Reações muito comuns (>1/10): tontura, sonolência, xerostomia, constipação e náuseas.

Reações comuns (>1/100 e < 1/10): arritmia, dor precordial, hipotensão, edema, rubor, hipertensão, taquicardia, cefaleia, nervosismo, insônia, confusão mental, depressão, fadiga, prurido, xeroderma, hiperglicemia, diarreia, dispepsia, dor abdominal, garganta seca, disfagia, eructação, flatulência, refluxo gastroesofágico, vômitos, infecção do trato urinário, retenção urinária, cistite, disúria, polaciúria, fraqueza, artralgia, dor lombar, dor nos membros inferiores, visão turva, xeroftalmia, ceratoconjuntivite

Fls 8805
Proc. Nº 023/2023
Ass

seca, asma, bronquite, tosse, rouquidão, congestão nasal, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sede aumentada, diminuição da transpiração.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): anafilaxia, anorexia, ciclopegia, alucinações, disfunção erétil, supressão da lactação, diminuição da memória, midríase, reações psicóticas, intervalo Q-T prolongado, convulsões, glaucoma.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer reações relacionadas ao SNC (agitação, excitação, comportamento psicótico), ao sistema circulatório (sensação de calor, hipertensão ou hipotensão, insuficiência circulatória), insuficiência respiratória, paralisia e coma.

Conduta em casos de superdose

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, compreendendo:

- lavagem gástrica imediata ou indução à emese (quando possível); administração de carvão ativado;
- controle da respiração, injeção endovenosa de 0,5-2 mg de fisostigmina, repetida, se necessário, até um total de 5 mg;
- a hiperpirexia pode ser tratada com bolsas de gelo ou aplicações de compressas frias ou com álcool.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0108

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39282

Registrado e fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 –São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Fls 8806
Proc. Nº 023/2023
Ass

Centro de Atendimento ao Cliente
0800 016 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/04/2023.

Retemic_xpe_VPS_v04



APSEN

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA[1]

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 da aprovação	Itens de bula[2]	Versões (VP/VPS)[3]	Apresentações relacionadas[4]
27/04/2023	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 1mg/mL x 120mL;
17/11/2020	4047263/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 1mg/mL x 120mL;
29/05/2019	0482965/19-4	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 1mg/mL x 120mL;
15/10/2015	09132161/15-3	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?	VP	- 1 mg/mL x 120 ml.

Fls 8807
Proc. Nº 0231/2023
Ass

APSEN

							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	
31/01/2014	0086190/14-1	Notificação de Alteração de texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 1 mg/mL x 120 ml.
15/04/2013	0284576/13-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	- 1 mg/mL x 120 ml.

[1] Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

[2] Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

[3] Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

[4] Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

Fls 8808
Proc. Nº 02/12/2023
Ass

Fls 8809
Proc. Nº 023/2023
Ass

RETEMIC UD

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos revestidos
10 mg

8810
Fls
Proc. N
APSEN
Ass

RETEMIC UD

cloridrato de oxibutinina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 10 mg.

Caixas com 15 e 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxibutinina.....10 mg

Excipientes q.s.p. .....1 comprimido

Excipientes: Glicose, Lactose monoidratada, Manitol, Ácido tartárico, Macrogol, Estearato de Magnésio, Dióxido de silício, Acetato de celulose, Hipromelose, Dióxido de titânio, Triacetina

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RETEMIC UD, cujo princípio ativo é o cloridrato de oxibutinina, é indicado para:

- Alívio dos sintomas urológicos relacionados com a micção, tais como: incontinência urinária, urgência miccional, noctúria e incontinência em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa.
- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica.
- Nos distúrbios psicossomáticos da micção.
- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A terapia oral com oxibutinina para incontinência urinária e instabilidade da bexiga está muito bem documentada, embora se observe uma incidência de 30 a 80% de efeitos colaterais antincolinérgicos, que frequentemente obriga a redução da dose terapêutica ou descontinuação do tratamento.

Fls 8811
Proc. Nº 025/2023
Ass.

Esta nova forma farmacêutica em comprimidos de liberação controlada tem também como finalidade fornecer facilidade posológica ao paciente, desta forma, haverá melhor adesão do paciente ao tratamento e maior comodidade ao mesmo, facilitando também a prescrição dos médicos especialistas. (Scorticatti C, Suarez P, López MA, Sierra H, Gandía D, Faour J. Oral Controlled release oxybutynin-sol for the once daily treatment in female patients with pure unstable bladder).

Segue abaixo uma breve descrição de estudos de especial relevância na comprovação da eficácia e segurança da oxibutinina.

Em outro estudo, Gleason DM e col. avaliaram em 16 centros, o tratamento de oxibutinina de ação prolongada para tratamento da incontinência urinária de urgência, num total de 256 pacientes. A eficácia foi alcançada em todas as doses estudadas (5 a 30 mg/dia), em 70,8% dos pacientes utilizando dose de manutenção de 5 a 15 mg/dia. A média dos episódios de incontinência de urgência por semana diminuiu de 18,8 inicial para 3,9 na semana 1, 2,7 na semana 4 e 2,8 no final do estudo. Para os pacientes que relataram episódios de incontinência de urgência no início do tratamento, mas que ficaram tratados na semana 1, 31% permaneceram sem apresentar a incontinência nas avaliações subsequentes. Os pacientes que eram tratados com outra medicação mostraram melhora sintomática depois da mudança para o tratamento com oxibutunina de liberação controlada. Em uma parte do estudo, 58,6% dos pacientes relataram boca seca, e destes, 23,0% apresentaram na intensidade de moderada a severa. Somente 1,6% dos participantes descontinuaram a medicação devido a boca seca. Com isso, foi concluído que o tratamento com oxibutinina de liberação controlada reduziu o número de episódios de incontinência. O benefício máximo foi demonstrado na semana 4 e foi continuado até 12 semanas da manutenção da terapia. (Gleason DM, Sussset J, White C, Munoz DR, Sand PK. Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Urology 1999; 54(3):420-423).

Um estudo duplo-cego, placebo controlado de oxibutinina de liberação prolongada em pacientes geriátricos mostrou 90% da redução nos episódios de incontinência de urgência semanal e decréscimo de 86% no uso de fralda geriátrica. Estes resultados são clinicamente importantes pois a incontinência urinária é a segunda causa da admissão de assistência de enfermagem em domicílio. (Chamberlain TM, Stephenson DW, Appell, et al. Urinary incontinence in the long-term care patient. Consultant Pharmacist 1990; 5:173-178).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RETEMIC UD (Cloridrato de oxibutinina) exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa.
Estudos em coelhos demostraram que o produto apresenta somente um quinto da atividade anticolinérgica da atropina, porém tem uma atividade antiespasmódica vesical de 4 a 10 vezes superior. Não provoca bloqueio dos efeitos da acetilcolina nas junções neuromusculares, nem nos gânglios do sistema autônomo

Fls 8812
Proc. Nº 02[illegible]2023
Ass

(efeitos antinicotínicos).

Não tem efeito sobre os músculos lisos dos vasos sanguíneos.

Nos pacientes com bexiga neurogênica reflexa e bexiga neurogênica espástica não inibida, estudos de cistometria demostraram que a droga aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e, retarda o desejo inicial de incontinência como nas fases de micção voluntária.

A droga reúne características indispensáveis para qualquer antiespasmódico: é um potente antiespasmódico com atividade anticolinérgica-neurotrópica em diversos órgãos e sistemas. A oxibutinina foi bem tolerada, segundo estudos controlados realizados com a administração por 30 dias e em estudos não controlados, nos quais alguns pacientes receberam a droga durante dois anos.

Farmacocinética:

A oxibutinina é absorvida pelo trato gastrointestinal e apresenta biotransformação hepática

Biodisponibilidade:

A oxibutinina de liberação controlada pode alcançar o cólon em 3 a 5 horas, após a administração do comprimido. A oxibutinina é continuamente liberada do comprimido de liberação controlada por 24 horas; assim, a droga é liberada através do trato gastrointestinal, mas principalmente na região do cólon, e a oxidação pré-sistêmica mediada pelo Citocromo P450 pode ser menos extensiva no cólon do que no intestino delgado.

Transporte e Metabolismo:

A oxibutinina sofre metabolismo hepático, onde há sua biotransformação. O principal metabólito ativo é o N-desetiloxibutinina, o qual apresenta atividades farmacodinâmicas análogas à da oxibutinina.

Excreção:

A excreção é primariamente por via renal. Menos que 0,1% da dose administrada é excretada na forma inalterada na urina. Também, menos que 0,1% da dose administrada é excretada como metabólito desetiloxibutinina.

Tempo médio estimado para início da ação terapêutica:

A oxibutinina de liberação controlada pode alcançar o cólon em 3 a 5 horas, após a administração do comprimido. Ela é continuamente liberada do comprimido de liberação controlada por 24 horas

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETEMIC UD é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes que apresentam hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina;
- Pacientes com glaucoma, bem como em casos de obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paralítico, atonia intestinal dos idosos, ou em pacientes debilitados, megacolon, megacolon tóxico com complicação de colite ulcerativa, colite severa e miastenia grave;
- Pacientes com estado cardiovascular instável, em hemorragia aguda e, nos que apresentam uropatia

Fls 8813
Proc. Nº 023/2023
Ass

obstrutiva;
- Durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto RETEMIC UD é de uso oral.

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC UD nos idosos e em todos os pacientes com neuropatias relacionada com o sistema nervoso autônomo, ou com afecções hepáticas renais.
A administração de RETEMIC UD a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paralítico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença.
A oxibutinina pode agravar os sintomas do hipertireoidismo, distúrbios cardíacos de origem coronária, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia da próstata.
É necessário administrar o produto com cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois este distúrbio pode ser agravado pelos fármacos anticolinérgicos.
Devido à tecnologia empregada na fabricação do produto RETEMIC UD, alguns pacientes podem vir a encontrar em suas fezes o comprimido inteiro ou parcial, entretanto, a sua presença nas fezes não deverá ser relacionada ao não funcionamento do medicamento, sendo essa uma ocorrência normal com o produto.

Gravidez
Os estudos realizados em animais não evidenciaram alteração da fertilidade ou dano fetal. Contudo, a segurança do uso de RETEMIC UD em mulheres grávidas, a menos que o médico julgue que o benefício provável justifique os possíveis riscos.

O cloridrato de oxibutinina 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.

Amamentação
Não foi determinado se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas através do leite materno, devem ser tomados cuidados especiais se o produto for indicado para mulheres que estejam amamentando.

Fls 8814
Proc. Nº 02.02/2023
Ass.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de oxibutinina foi demonstrada em crianças com cinco anos de idade ou mais.

O RETEMIC UD não deve ser administrado em crianças com idade abaixo de cinco anos.

Uso geriátrico

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC UD nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos, são as mesmas recomendadas para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos pacientes em condições normais, a oxibutinina não modifica o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas enzimas microssomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína, warfarina, fenilbutazona e tolbutamida).

O uso simultâneo com medicamentos antimuscarínicos potencializa este efeito, bem como o efeito sedativo é aumentado quando do uso com depressores do SNC.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos revestidos devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

O prazo de validade de RETEMIC UD é de 24 meses após a 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.

RETEMIC UD 10 mg: comprimido revestido, biconvexo, ambas as faces lisas, de cor branca, com um orifício em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto RETEMIC UD é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 10 mg. O produto é de uso oral.

Uso Adulto:

A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg ou 10 mg, uma vez ao dia por via oral; ou seja, 1 comprimido a cada 24 horas (5 mg/dia ou 10 mg/dia).

Fls 8815
Proc. Nº 023/2023
Ass

Limite máximo diário na literatura – 15 mg/dia

Uso pediátrico acima de 5 anos:

A dose usual é de um comprimido de 5 mg, uma vez ao dia, por via oral; ou seja, 1 comprimido a cada 24 horas (5 mg/dia). **Limite Máximo Diário:** A dose pode ser aumentada para 1 comprimido de 10 mg, uma vez ao dia, observando a efetividade e tolerância.

Duração máxima de 12 meses de tratamento.

A oxibutinina de liberação controlada pode alcançar o cólon em 3 a 5 horas, após a administração do comprimido. É continuamente liberada por 24 horas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Uso geriátrico

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC UD nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos, são as mesmas recomendadas para os adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Após a administração do cloridrato de oxibutinina, podem ocorrer os sintomas comuns ao uso de outros agentes anticolinérgicos: secura da boca, diminuição da transpiração, retenção urinária, visão turva, taquicardia, palpitações, midríase, cicloplegia, aumento da pressão ocular, sonolência, debilidade, vertigens, insônia, vômitos, constipação, impotência, supressão da lactação, reações alérgicas (incluindo urticária).

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem com RETEMIC UD (cloridrato de oxibutinina) podem ser devido aos agentes anticolinérgicos. Podem ocorrer reações relacionadas com o SNC (agitação, excitação, comportamento psicótico), com o sistema circulatório (sensação de calor, hipertensão ou hipotensão, insuficiência circulatória), insuficiência respiratória, paralisia e coma.

Conduta em casos de superdose:

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, compreendendo:

- Lavagem gástrica imediata ou indução à emese (quando possível); administração de carvão ativado;
- Controle da respiração, injeção endovenosa de 0,5-2 mg de fisostigmina, repetida, se necessário, até um total de 5 mg;
- A hiperpirexia pode ser tratada com bolsas de gelo ou aplicações de compressas frias ou com álcool.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls 8816
Proc. Nº 0231/2023
Ass

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0108

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39282

Importado e embalado por APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por LABORATÓRIO ELEA PHOENIX S.A.

Buenos Aires – Argentina

Centro de Atendimento ao Consumidor
0800 016 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
informed@apsen.com.br
www.apsen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/11/2022.

RetemicUD_com_VPS_v06

APSEN

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA[1]

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 da aprovação	Itens de bula[2]	Versões (VP/VPS)[3]	Apresentações relacionadas[4]
							COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE		
15/12/2022	5054479/22-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2021	3444956/21-6	Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	21/11/2022	MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	- 10mg x 15 comprimidos; - 10mg x 30 comprimidos
							COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	

Fls 8817
Proc. Nº 02/2023
Ass

APSEN

17/11/2020	4047263/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 10mg x 15 comprimidos; - 10mg x 30 comprimidos
29/05/2019	0482965/19-4	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 10mg x 15 comprimidos; - 10mg x 30 comprimidos
08/03/2019	0207103/19-7	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Ressubimissão por indisponibilidade do sistema	VP/VPS	- 10mg x 15 comprimidos; - 10mg x 30 comprimidos.
20/12/2018	1198391/18-4	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Dizeres Legais da bula do Retemic UD 10mg	VP/VPS	- 10mg x 15 comprimidos; - 10mg x 30 comprimidos.
21/09/2018	0919616/18-1	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2018	0056966/18-6	Notificação de Reativação de Fabricação ou Importação	24/01/2018	Inclusão de texto de bula do Retemic UD 10mg	VP/VPS	- 10mg x 15 comprimidos; - 10mg x 30 comprimidos.

[1] Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

[2] Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

[3] Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

[4] Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

Fls 8818
Proc. Nº 02/2023
Ass

Fls 8819
hipolabor
Ass

valproato de sódio

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Xarope

50 mg/mL

hipolabor 3820
Proc. Nº 023/2023
Ass.

valproato de sódio
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
valproato de sódio

FORMA FARMACÊUTICA:
Xarope

APRESENTAÇÕES:
50mg/mL - Caixa com 50 frascos plástico âmbar contendo 100mL + 50 copos dosadores

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada 1mL de xarope contém:
valproato de sódio*.....57,6 mg
*equivalente a 50mg de ácido valproico
Veículo q.s.p .....1 mL
(sacarose, sorbitol 70%, glicerol, vanilina, metilparabeno, propilparabeno, vermelho ponceau, essência de morango, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: O valproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
O valproato de sódio também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.
Epilepsia
Crises Parciais Complexas (CPC)
A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.
Em um estudo multiclínico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1
Estudo de Terapia Adjuvante
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento de ADD-ON	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

*redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante.
Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.

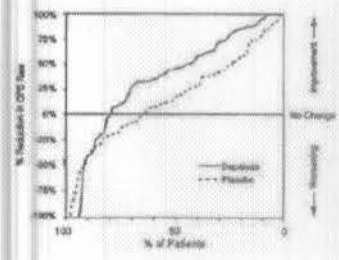


Figura 1

hipolabor
8821
Fls
Proc. Nº 0231/2023
Ass

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

1) apresentaram duas ou mais CPCs por quarto semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e

2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2
Estudo Monoterápico
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

*Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no núvel em placebo no nível $p \leq 0,05$

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

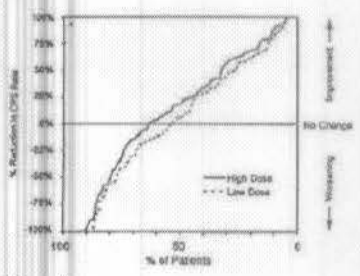


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor $\leq 75 \times 109$ plaquetas por litro.

Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥ 135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à

Fls 3822
hipolabor
Proc. Nº 1[illegible]023
Ass.

sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

Farmacodinâmica

O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes no dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebroespinhal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária

O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos.

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m^2 e 11 L/1,73 m^2, respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m^2 e 92 L/1,73 m^2, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Fls 8823
hipolabor
Proc Nº 023
Ass

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no *clearance* da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73m^2, respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL.

Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O valproato de sódio é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

O valproato de sódio é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o valproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O valproato de sódio é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato de sódio. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos "in vitro" que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas "in vitro" é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos.

Fls 8824
hipolabor
Proc. N
Rss

O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.
Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:
Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento.
Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.
Sinais sugestivos: Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacioanadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.
Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de INN com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em

Fls 8825
hipolabor
Proc Adm 0724/2023
Ass

média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9$ /L. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato $\geq$ 110 mcg/mL (mulheres) ou $\geq$ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.
Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:
1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.
Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35 °C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (síndrome DRESS ou SHSD), também conhecido como reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorrenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Este medicamento contém:

Fls 8826
Proc. Nº
hipolabor
Ass.

• 2 g (40 g/ 100 mL) de sacarose a cada 5mL de xarope. Isso deve ser levando em conta para pacientes com diabetes mellitus. Pacientes com um problema hereditário raro de intolerância à frutose, má absorção de glicosegalactose ou insuficiência de isomaltase-sacarase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.
• propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).
• Sorbitol, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquioloalveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos "in vitro" (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético "in vivo" em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.
Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato.
Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Alteração da fertilidade e toxicidade no desenvolvimento: estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais em ratos (aproximadamente equivalente a ou maior do que a dose diária máxima em humanos na base de mg/m^2) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes a dose diária máxima em humanos na base de mg/m2).
Estudos de fertilidade de segmento em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m^2) durante 60 dias não afetaram a fertilidade.
Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatados em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição *in utero* a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observados na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.
O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.
Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio.
A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Cuidados e advertências para populações especiais:
Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.
Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.
Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados.

Fls 8827
hipolabor
Proc. 17944.512023
Assin.

A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.
A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m2. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m2.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes:
o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:
• que as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
• o potencial de gravidez seja avaliada para todas as pacientes do sexo feminino;
• a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
• a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
• a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
• a paciente tenha entendido a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
• a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
• a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
• a paciente tenha recebido um guia do paciente.
Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.
Crianças e adolescentes do sexo feminino:
• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informa-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
• para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado.
Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente.
O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

hipolabor
Fls 8828
Proc. Nº 023/2023
Ass.

• Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.
Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.
Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Para tratamento de Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: tanto o valproato de sódio como monoterapia quanto administrado a outras terapias está frequentementeassociado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética que inclui valproato de sódio está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato de sódio monoterápico.
Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos
Más formações congênitas: Dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo que para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.
A exposição no útero ao valproato também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.
Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de sódio de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

Risco em neonatos:
- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.

Fls 3829
Proc. Nº 023/2023
hipolabor

- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com valproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Atenção diabéticos: contém açúcar

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o valproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-Eácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de valproato de sódio foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o *clearance* do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas.

Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais.

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato de sódio. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de valproato de sódio (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato de sódio deve ser ajustada, quando necessário.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato de sódio com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

Fls 8830
hipolabor
Ass_

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato de sódio desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato de sódio. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.

etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato de sódio (aumento de 165%).

Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato de sódio.

Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.

fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de valproato (250 mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

propofol: uma interação clinicamente significante entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: em experimentos "in vitro", a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemíaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

varfarina: em um estudo "in vitro", o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com valproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

Fls 8831
hipolabor
Ass

quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente a três pacientes com epilepsia.
clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando o valproato de sódio foi administrado concomitantemente com clozapina.
lítio: a coadministração de valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.
lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (500 mg , duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.
olanzapina: o valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.
rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-e monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: O valproato de sódio não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar valproato de sódio 50 mg/mL, xarope, em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar contendo 100 mL.
Características organolépticas: solução vermelha, límpida e odor característico.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 3. CONTRAINDICAÇÕES e 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

O valproato de sódio é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e / ou fenitoína podem ser afetadas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)
Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Fls 8832
hipolabor
Proc. N 025/2023
Ass

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.
Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio 15 mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5 mL de xarope		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem
Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva.
A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥110 mcg/mL (mulheres) ou ≥135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
≥ 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 < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

Fls 8833
hipolabor 2023
Ass

Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 3. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite do túbulointersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, rash cutâneo.
	Incomum	Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecido	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, Pallor, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12],menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de

Fls 8834
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

		aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia.
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.

6 Reversíveis ou irreversíveis.

7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

9 Observada primariamente em crianças.

10 Reversíveis.

11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.

12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

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

10. SUPERDOSE

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas, no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.

A presença de teor de sódio nas formulações de valproato de sódio pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0142

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

hipolabor
Fls 8835
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/02/2020.

Rev.05

hipolabor

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunt1)o**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
NA	NA	NA	02/06/2011	471761/11-9	Notificação de Alteração de texto de bula	02/06/2011	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
NA	NA	NA	16/01/2013	0034083/13-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2013	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
13/10/2014	0914540/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
21/09/2020	3212896/20-7	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Composição. - Apresentação.	VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos plástico âmbar de 100mL + 50 copos medida.
04/12/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos plástico âmbar de 100mL + 50 copos medida.

Fls 8836
Proc. Nº 023/2023
Ass
18

Fls 8837
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

lamotrigina

Comprimido 100mg

Fls 8838
Proc. Nº 023/2023
Ass
TEUTO

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

lamotrigina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 100mg
Embalagens contendo 30 e 200 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
lamotrigina.....100mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, amido, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco e corante óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A lamotrigina é uma droga antiepilética indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.
Após o controle epiléptico ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com lamotrigina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Três estudos com nível de evidência A avaliaram a eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes diagnosticados com epilepsia generalizada e parcial. O primeiro destes estudos avaliou 260 pacientes que foram randomizados para receber lamotrigina ou carbamazepina. O resultado obtido para epilepsia parcial, considerando pacientes livres de crises convulsivas no período de 24 semanas após a titulação do tratamento, foi de 48% dos pacientes tratados com lamotrigina e 51% daqueles tratados com carbamazepina. No grupo com epilepsia generalizada os resultados foram respectivamente, 78% e 76% [1]. O segundo destes estudos utilizou desenho semelhante, porém entre pacientes idosos e, à semelhança do estudo anterior, não reportou diferenças de eficácia significativas entre lamotrigina e carbamazepina [2]. O terceiro estudo comparativo entre lamotrigina e fenitoína com desenho semelhante aos anteriores também não demonstrou diferença significativa entre os grupos com relação ao controle das crises, com 43% dos pacientes no grupo lamotrigina e 36% no grupo fenitoína permanecendo livres de crises nas 24 semanas de acompanhamento [3].

Fls 8839
Proc. Nº 023/2023
Ass

[1] BRODIE, MJ. et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Lancet, 345(8948): 476-479, 1995.
[2] BRODIE, MJ. et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group, 37(1):81-7, 1999.
[3] STEINER TJ. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia, 40(5):601-7, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas.
Farmacodinâmica: estudos in vitro mostram que a lamotrigina exibe atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Ela inibe os canais de sódio cardíacos humanos com rápida cinética de abertura e fechamento e alta dependência de voltagem consistente com outros agentes antiarrítmicos de Classe IB. Em doses terapêuticas, a lamotrigina não reduziu a condução ventricular (ampliação do QRS) em pacientes saudáveis em um estudo QT completo; no entanto, em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante, a lamotrigina pode retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir pró-arritmia.
Em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos sadios, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000mg de fenitoína e 10mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.
Em outro estudo, doses orais únicas de 600mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina, em doses de 150mg e 300mg, não diferiram daqueles com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, em um mesmo indivíduo, esta concentração raramente varia.
Distribuição: a lamotrigina apresenta ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu deslocamento das proteínas resulte em toxicidade. Seu volume de distribuição é de 0,92 a 1,22L/kg.
Metabolismo: UDP-glicuronil transferases têm sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina.
A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas

Fls 8840
Proc. Nº 023/2023
Ass.

antiepiléticas, e os dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação: o clearance (depuração) médio em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39±14mL/min. O clearance da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados nas fezes. O clearance e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas.

Em um estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o clearance médio aparente foi reduzido em 32% quando comparado com os controles normais. Porém, os valores estão dentro da faixa da população em geral.

A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver as seções "Posologia e modo de usar" e "Interações medicamentosas").

Populações de pacientes especiais

Crianças: o clearance ajustado ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com valores mais altos em crianças abaixo de 5 anos. A meia-vida da lamotrigina é, geralmente, menor em crianças do que em adultos, com um valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, tais como carbamazepina e fenitoína. A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando coadministrada com valproato (ver "Posologia e modo de usar").

Idosos: resultados da análise farmacocinética de uma população, incluindo pacientes jovens e idosos com epilepsia envolvidos nos mesmos testes, indicaram que o clearance da lamotrigina não se altera de modo clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o clearance aparente decresceu em 12%, de 35mL/min em pacientes com 20 anos para 31mL/min em pacientes com 70 anos. O decréscimo após 48 semanas de tratamento foi de 10%, de 41 para 37mL/min entre grupos jovens e idosos.

Adicionalmente, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após dose única de 150mg. O clearance médio nestes idosos (0,39mL/min/kg) encontrou-se dentro da faixa dos valores médios de clearance (0,31 a 0,65mL/min/kg) obtidos em nove estudos com adultos não idosos depois de dose única de 30 a 450mg.

Pacientes com insuficiência renal: em estudo com 12 voluntários com insuficiência renal crônica e outros seis indivíduos passando por hemodiálise em que cada um fez uso de dose única de lamotrigina de 100mg, a média do CL/F foi de 0,42mL/min/kg (insuficiência renal crônica), 0,33mL/min/kg (entre as sessões de hemodiálise), e 1,57mL/min/kg (durante a hemodiálise) comparada a 0,58mL/min/kg em voluntários sadios.

A média de meia-vida plasmática foi de 42,9h (insuficiência renal crônica), 57,4h (entre as sessões de hemodiálise) e 13h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2h em voluntários sadios. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante quatro horas de hemodiálise. Para esta população, doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepiléticas. Doses reduzidas de manutenção podem ser efetivas para pacientes com significativa falha da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática: um estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O clearance mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (Classificação Child-Pugh), respectivamente, comparado a 0,34mL/min/kg nos indivíduos-controle saudáveis. As doses

Fls 8841
Proc. Nº 023/2023
Ass

iniciais, de escalonamento e manutenção geralmente devem ser reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exantema

Existem relatos de reações adversas dermatológicas que geralmente têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com a lamotrigina. A maioria dos exantemas (rash) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de lamotrigina, foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver "Reações adversas").

Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, a incidência de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epilépticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatada como SJS (1:1.000).

O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos.

Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças é de 1:300 a 1:100.

Em crianças, a presença inicial de exantema pode ser confundida com uma infecção. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema e febre durante as primeiras oito semanas de tratamento com lamotrigina.

Além disso, o risco global de aparecimento de exantema pode estar fortemente associado a:

-altas doses iniciais de lamotrigina;

-doses que excedam o escalonamento de doses recomendado;

-uso concomitante de valproato (ver "Posologia e modo de usar").

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou rash cutâneo a outras drogas antiepiléticas, já que a frequência de rash não grave após tratamento com lamotrigina foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou rash.

Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso da lamotrigina, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que lamotrigina não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com lamotrigina, a menos que o benefício se sobreponha ao risco.

Exantema também tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas, hepáticas e renais e meningite asséptica (ver "Reações adversas"). A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à insuficiência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso

Fls 8842
Proc. Nº 023/2023
Assinatura

de lamotrigina deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.

A meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de re-exposição à lamotrigina. A re-exposição resultou em um retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite relacionada a tratamento prévio com lamotrigina.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)

A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de lamotrigina (ver "Reações Adversas"). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, que pode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso de lamotrigina deve ser descontinuado a menos que uma etiologia alternativa seja estabelecida.

Risco de suicídio

Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.

De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo lamotrigina.

Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados com DAEs (inclusive lamotrigina) controlados com placebo também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas.

Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Contraceptivos hormonais

Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de lamotrigina

Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30mcg/150mcg) aumenta o clearance da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver "Interações medicamentosas"). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e em uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dose, ver "Posologia e Modo de Usar".

Fls 8843
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que começa ou para de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com lamotrigina, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.
Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados.
Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeito da lamotrigina na eficácia de contraceptivos hormonais

Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação há um modesto aumento no clearance do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver "Interações medicamentosas"). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade dessas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e lamotrigina. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2)

A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver "Interações Medicamentosas").
Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração de lamotrigina com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo a dofetilida não é recomendada.

Diidrofolato redutase

A lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato redutase. Portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações de folato em nível sérico ou das hemácias. Em períodos de tratamento de até cinco anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

Insuficiência renal

Em estudos com dose única em pacientes com insuficiência renal terminal as concentrações plasmáticas de lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica.

ECG Síndrome de Brugada

Uma associação muito rara com ECG padrão do tipo Brugada foi observada, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Portanto, deve-se ter cautela com o uso de lamotrigina em pacientes com Síndrome de Brugada.

Ritmo cardíaco e anormalidades de condução

Testes in vitro mostraram que lamotrigina apresenta atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Com base nestes achados in vitro, lamotrigina pode potencialmente retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir pró-arritmia em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante. Portanto, qualquer benefício esperado ou observado de lamotrigina para esses pacientes deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos potenciais de eventos cardíacos graves ou fatais.

Fls 8844
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso concomitante de outros bloqueadores de canais de sódio pode aumentar ainda mais o risco de pró-arritmia.

Epilepsia

Como ocorre com outras drogas antiepiléticas, a suspensão abrupta de lamotrigina pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de lamotrigina deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.

Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epiléptico, podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes ocorreram em associação ao uso de lamotrigina.

Testes de laboratório

A lamotrigina tem demonstrado interferir em testes rápidos de urina usados para detecção de drogas, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para fenciclidina. Um método químico alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

Gravidez e lactação

A administração de lamotrigina não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito da lamotrigina sobre a fertilidade humana.

Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 8.700 mulheres expostas a lamotrigina usada em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores. Embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo caso-controle completo não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outras malformações maiores após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de lamotrigina em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de lamotrigina.

Como a maioria das drogas, lamotrigina não deve ser usada na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.

As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com lamotrigina.

Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.

O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos aos bebês.

Teratogenicidade

Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores a dose de 400mg/dia para seres humanos [em uma área de superfície corporal (mg/m^2)], mostraram toxicidade no desenvolvimento (aumento da mortalidade, diminuição do peso corporal, aumento das variações estruturais, anormalidades neurocomportamentais), mas não mostraram efeitos teratogênicos. Entretanto, como a lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato redutase, existe risco teórico de ocorrerem malformações fetais humanas, quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

Categoria C de risco na gravidez.

Fls 8845
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito da lamotrigina sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com lamotrigina, eventos adversos de características neurológicas, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com lamotrigina antes de dirigir e operar máquinas.

Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepilépticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A uridina 5'-difosfo (UDP)-glicuronil transferase (UGTs) foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Fármacos que induzem ou inibem a glicuronidação podem, portanto, afetar o clearance aparente da lamotrigina. Indutores fortes ou moderados da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir a UGTs, podem aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas citocromo P450. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Os fármacos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante na concentração da lamotrigina são descritos na Tabela 1. A orientação posológica específica para esses fármacos é fornecida na seção "Posologia e Modo de Usar". Além disso, a Tabela 1 lista os medicamentos que demonstraram ter pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina. Geralmente, não se espera que a administração concomitante de tais medicamentos resulte em nenhum impacto clínico. No entanto, deve-se considerar pacientes cuja epilepsia é especialmente sensível a flutuações nas concentrações de lamotrigina.

Tabela 1: Efeito de drogas na concentração da lamotrigina (ver "Posologia e modo de usar"):

Drogas que aumentam a concentração da lamotrigina	Drogas que reduzem a concentração da lamotrigina	Drogas que têm pouco ou nenhum efeito na concentração da lamotrigina
valproato	carbamazepina fenitoína primidona fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel*	lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gabapentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripripazol lacosamida perampanel

Fls 8846
Proc. Nº 023/2023
Ass

		paracetamol

*Para orientações de dosagem, ver "Posologia e modo de Usar"– Recomendações gerais para populações de pacientes especiais, adicionalmente para mulheres tomando contraceptivos orais ver também Advertências e Precauções – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo drogas antiepilépticas - DAEs (ver "Posologia e Modo de Usar")

O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes.

Alguns DAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas do citocromo P450, também induzem as UGTs e, portanto, aumentam o metabolismo da lamotrigina. Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central - incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas - em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Esses eventos são normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200mg de lamotrigina e 1.200mg de oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina.

Em estudo com voluntários sadios, a coadministração de felbamato (1.200mg, duas vezes ao dia) e lamotrigina (100mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina.

Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam lamotrigina isolada ou juntamente com gabapentina, o clearance da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina.

Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas avaliando-se as concentrações séricas de ambos os agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200mg, três vezes ao dia). Não existem interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.

O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina, enquanto foi observado aumento de 15% nas concentrações de topiramato.

Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração de zonisamida (200 a 400mg/dia) com lamotrigina (150 a 500mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.

Em estudo placebo-controlado, com pacientes no início de crises convulsivas parciais, a concentração plasmática da lamotrigina não foi afetada pelo uso concomitante de lacosomida (200, 400 ou 600mg/dia).

Em uma análise conjunta de dados de três estudos clínicos placebo-controlado que investigavam o perampanel em terapia combinada em pacientes com início de crises convulsivas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, a maior dose de perampanel avaliada (12mg/dia) aumentou o clearance da lamotrigina em menos de 10%.

Apesar de terem sido reportadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos in vitro indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver "Posologia e Modo de Usar")

Fls 8847
Proc. Nº 023/2023
Ass

A farmacocinética do lítio, após a administração de 2g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100mg/dia de lamotrigina.
Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente um leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.
Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. A lamotrigina, em doses de 200mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.
Doses múltiplas orais de lamotrigina (400mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando lamotrigina foi administrado isoladamente.
Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (>/=100mg/dia), doses de aripiprazol foram aumentadas de 10mg/dia para uma dose alvo de 30mg/dia ao longo de um período de 7 dias e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na $C_{máx}$ e AUC da lamotrigina foi observada.
Experimentos de inibição in vitro indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriram que a lamotrigina não reduz o clearance das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos in vitro também sugerem que é improvável que o clearance da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

Interações com contraceptivos hormonais

Efeito de contraceptivos hormonais na farmacocinética da lamotrigina

Em um estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30mcg de etinilestradiol e 150mcg de levonorgestrel associados causou aumento no clearance oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (AUC) e $C_{máx}$, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia (ver "Posologia e Modo de Usar" - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais; e "Advertências e Precauções" – Contraceptivos hormonais).

Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais

Em um estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. Um modesto aumento no clearance oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (AUC) e $C_{máx}$ do levonorgestrel, respectivamente. Medidas das concentrações séricas de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicaram certa perda da supressão da atividade hormonal ovariana em algumas mulheres, embora a medida da progesterona sérica tenha indicado que não houve evidência hormonal de ovulação em nenhuma das 16 voluntárias. O impacto do modesto aumento do clearance do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido (ver "Advertências e Precauções"). O efeito de doses diferentes de 300mg/dia de lamotrigina

Fls 8848
Proc. Nº 023/2023
Ass

não foi estudado, e estudos com outras formulações hormonais femininas não foram conduzidos.

Interações envolvendo outras medicações:

Em um estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o clearance e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação.

Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores de glicuronidação competitivos (ver "Posologia e Modo de Usar").

Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado. (Ver "Posologia e Modo de Usar").

Em um estudo com voluntários adultos sadios, atazanavir/ritonavir (300mg/100mg) reduziu a área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ de lamotrigina (dose única de 100mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (ver "Posologia e Modo de Usar" – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).

Em um estudo em voluntários adultos saudáveis, paracetamol 1g (quatro vezes ao dia) reduz a área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ de lamotrigina até uma média de 20% e 25%, respectivamente.

Os dados da avaliação in vitro do efeito da lamotrigina no OCT 2 demonstram que lamotrigina, mas não o metabótito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor de OCT 2, com valor IC_{50} de 53,8µM (ver "Advertências e Precauções").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas: Comprimido circular plano sem vinco 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

A lamotrigina deve ser engolida inteira, com o auxílio de um copo de água.

Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada de lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Reintrodução da terapia

Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com lamotrigina, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada

Fls 8849
Proc. Nº 023/2023
Ass

para o escalonamento de lamotrigina (ver "Advertências e Precauções"). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo exceder cinco meias-vidas (ver "Propriedades Farmacocinéticas", em Características Farmacológicas), lamotrigina deve ser escalonada à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.
Recomenda-se que lamotrigina não seja reiniciada em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com lamotrigina, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia

Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com lamotrigina ou quando outra droga antiepilética (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver "Interações Medicamentosas").

Dose em monoterapia

Adultos e crianças acima de 12 anos:
A dose inicial de lamotrigina em monoterapia é de 25mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100mg, a cada uma a duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção para se alcançar uma resposta ideal é de 100-200mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 500mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada.
Por conta do risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não deve ser excedido (ver "Advertências e Precauções").

Dose em terapia combinada

Adultos e crianças acima de 12 anos:
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de lamotrigina deve ser de 25mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200mg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas.
Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver "Interações Medicamentosas") que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de lamotrigina é de 50mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.
A partir daí a dose deve ser aumentada até um máximo de 100mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400mg/dia, administrados em duas doses fracionadas.
Alguns pacientes podem necessitar de até 700mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada.
Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver "Interações Medicamentosas"), a dose inicial de lamotrigina é 25mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 50mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Fls 8850
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tabela 2 – Regime de tratamento recomendado em epilepsia para adultos e maiores de 12 anos

		Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção
Monoterapia		25mg (uma vez ao dia)	50mg (uma vez ao dia)	100-200mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada com valproato independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante		12,5mg (25mg administrados em dias alternados)	25mg (uma vez ao dia)	100-200mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 25-50mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada sem valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver ''Interações Medicamentosas'')	25mg (uma vez ao dia)	50mg (uma vez ao dia)	100-200mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100mg a cada 1-2 semanas.
	Esse regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbitona primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina	50mg (uma vez ao dia)	100mg (duas doses fracionadas)	200-400mg (duas doses fracionadas). Para se atingir a manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100mg a cada 1-2 semanas.
Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.				

Face ao risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver ''Advertências e Precauções'').

Fls 8851
Proc. Nº 023/2023
Ass

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais
Mulheres tomando contraceptivos hormonais
-Iniciando o tratamento com lamotrigina em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:
Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o clearance da lamotrigina (ver "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas"), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada a valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de lamotrigina ser adicionada na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
-Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de lamotrigina para valores duas vezes maiores (ver "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas"). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores.
-Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de lamotrigina para valores até 50% menores (ver "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas"). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.
Administração com atazanavir/ritonavir
Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver "Interações Medicamentosas"), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de lamotrigina ser adicionada na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
Em pacientes que já tomam doses de manutenção de lamotrigina e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.
Idosos (acima de 65 anos de idade)
Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.
Insuficiência hepática
As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

Fls 8852
Proc. Nº 023/2023
Ass

Insuficiência renal
Deve-se ter cautela ao administrar lamotrigina a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (ver ''Advertências e Precauções''). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, ver Propriedades Farmacocinéticas, em ''Características Farmacológicas''.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia estão descritas abaixo. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global de lamotrigina. Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (> 1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

Epilepsia
As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para epilepsia e devem ser consideradas junto às observadas nos dados de pós-comercialização para um perfil de segurança global de lamotrigina:

Reações muito comuns (>1/10): dor de cabeça, exantema cutâneo[1].

Reações comuns (>1/100 e <1/10): agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência, insônia, tontura, tremor, náusea, vômito, diarreia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): ataxia, diplopia, visão turva.

Reações raras (> 1/10.000 e <1.000): Síndrome de Stevens-Johnson[1], nistagmo.

Reações muito raras (<1/10.000):
-necrólise epidérmica tóxica[1];
-anormalidades hematológicas[2] (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade[3];
-Síndrome de hipersensibilidade[3] (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos);
-tiques, alucinações, confusão;
-testes de função hepática aumentados, disfunção hepática[4], insuficiência hepática;
-reações semelhantes ao lúpus.
- nefrite tubulointersticial[5].

[1] Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (rashs cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver ''Advertências e Precauções'').
Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam déficit de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver ''Advertências e Precauções'').
O risco de exantema global parece estar associado com:
-altas doses iniciais de lamotrigina;

Fls 8853
Proc. Nº 023/2023

-doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com lamotrigina (ver "Posologia e Modo de Usar");
-uso concomitante de valproato (ver "Posologia e Modo de Usar").
Exantema tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos[3] (ver "Advertências e Precauções").
[2]Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a DRESS / síndrome de hipersensibilidade[3] (ver "Advertências e Precauções").
[3]Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associado a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.
[4]A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.
[5]Pode ocorrer em associação com uveíte.
Dados pós-comercialização
Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós-comercialização. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para um perfil de segurança global de lamotrigina.
Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito.
Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia.
Reações raras (> 1/10.000 e <1/1.000): alopecia, meningite asséptica (ver "Advertências e Precauções"), conjuntivite.
Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson[5], efeitos extrapiramidais[5], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (ver "Advertências e Precauções"), hipogamaglobulinemia.
[5]Foi relatado que a lamotrigina pode piorar os sintomas parkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson preexistente. Há relatos isolados de efeitos extrapiramidais e coreoatetose em pacientes sem esta predisposição.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração no nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observado em pacientes em overdose.
Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Fls 8854
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370. 0547
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

PAPEL RECICLÁVEL

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

SAC 0800 62 18 001
teuto.com.br

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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2013	0796129/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/09/2013	0796129/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	20/09/2013	Versão inicial	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 20. -100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 60. -100mg com ct bl al pvc inc x 90. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp). -100mg com ct bl al pvc inc x 500 (emb hosp).
24/02/2014	0142932/14-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	24/02/2014	0142932/14-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	24/02/2014	Identificação do Medicamento	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 20. -100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 60. -100mg com ct bl al pvc inc x 90. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp). -100mg com ct bl al pvc inc x 500 (emb hosp).
30/11/2014	1072706/14-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	30/11/2014	1072706/14-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	30/11/2014	4- Contraindicações	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 20. -100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 60.

Fls 8855
Proc. Nº 023/2023
Ass

									-100mg com ct bl al pvc inc x 90. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp). -100mg com ct bl al pvc inc x 500 (emb hosp).
23/02/2016	1291286/16-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	23/02/2016	1291286/16-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	23/02/2016	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9- Reações adversas	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 20. -100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 60. -100mg com ct bl al pvc inc x 90. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp). -100mg com ct bl al pvc inc x 500 (emb hosp).
18/11/2016	2504476/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/11/2016	2504476/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/11/2016	2. Resultados de eficácia 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 20. -100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 60. -100mg com ct bl al pvc inc x 90. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp). -100mg com ct bl al pvc inc x 500 (emb hosp).
03/01/2018	0002302/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/01/2018	0002302/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/01/2018	Apresentações 6- Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp).

Fls 8856
Proc. Nº 023/2023
Ass

19/09/2018	0910856/18-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	19/09/2018	0910856/18-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	19/09/2018	5.Advertências e Precauções 9.Reações Adversas	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp).
29/04/2019	0380512/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	29/04/2019	0380512/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	29/04/2019	9.Reações Adversas	VPS	100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp).
27/03/2020	0920647/20-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/03/2020	0920647/20-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	27/03/2020	5.Advertências e Precauções 9.Reações Adversas	VPS	100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp).
18/08/2021	3245724/21-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/08/2021	3245724/21-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	18/08/2021	5.Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9.Reações Adversas Dizeres legais (SAC)	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp).
03/07/2023	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/07/2023	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/07/2023	3. Características farmacológicas	VPS	-100mg com ct bl al pvc inc x 30. -100mg com ct bl al pvc inc x 200 (emb hosp).

Fls 8857
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8858
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

cloreto de sódio 0,9%

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

Fls 8859
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

NOME DO PRODUTO
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA
cloreto de sódio 0,9%

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 60 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 100 mL
Caixa com 50 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 250 mL
Caixa com 24 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 500 mL
Caixa com 12 Frascos-ampola de plástico transparente (sistema fechado) com 1000 mL

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:

cloreto de sódio - NaCl	9 mg
água para injeção q.s.p	1 mL

Conteúdo Eletrolítico

sódio (Na^+)	154 mEq/L
cloreto (Cl^-)	154 mEq/L
OSMOLARIDADE	308 mOsm/L
pH	4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso pediátrico, geriátrico e em outros grupos de risco

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

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

Fls 8860
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.
Número de Lote e datas de fabricação e Validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Solução injetável, límpida e incolor.

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

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.

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

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

A solução é acondicionada em frascos-ampola de plástico transparente em **SISTEMA FECHADO** para administração intravenosa usando equipo estéril.

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

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

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

Se for necessária medicação suplementar, seguir as instruções descritas a seguir antes de preparar a solução para administração.

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

1- Remover o protetor de plástico do tubo de saída da solução no fundo da embalagem, quando presente;
2- Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
3- Suspender a embalagem pela alça de sustentação;
4- Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;
5- Administrar a solução, por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

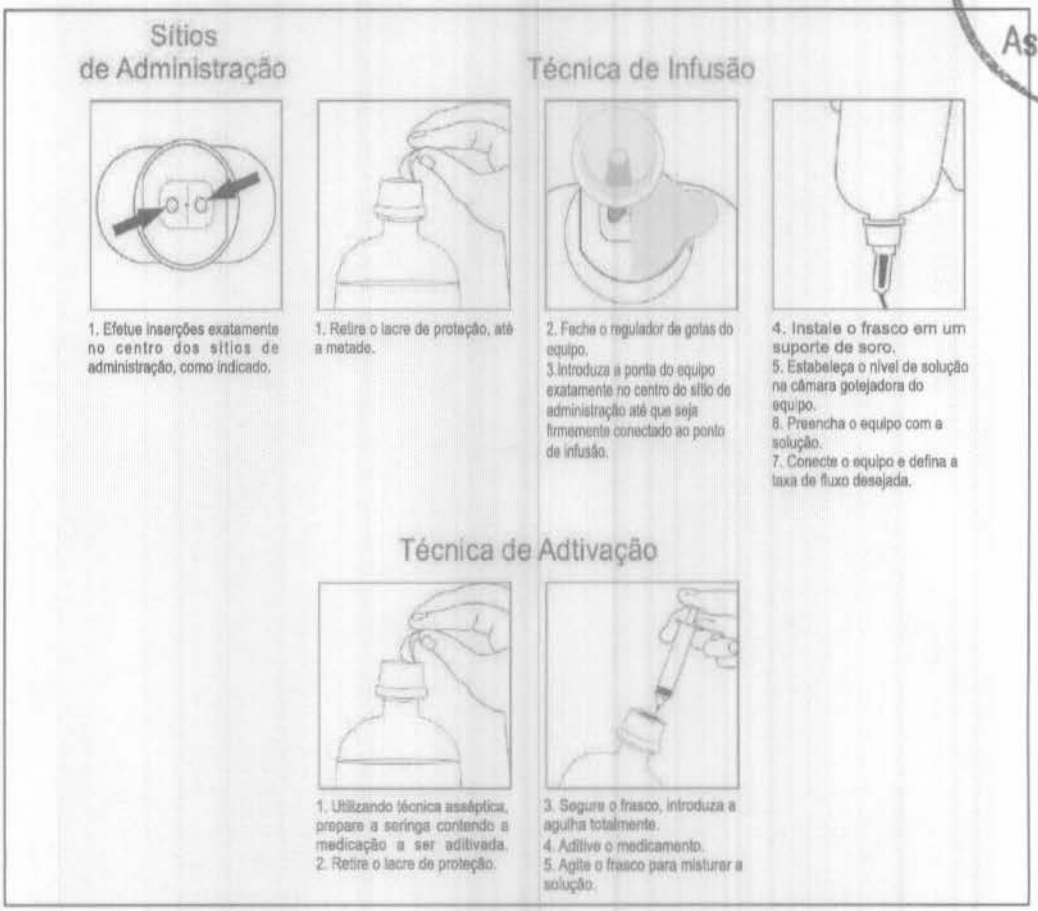
Para adição de medicamentos:
Atenção: Verificar se há incompatibilidade entre o medicamento e a solução e, quando for o caso, se há incompatibilidade entre os medicamentos.

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

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

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

Fls 8861
Proc. Nº 023/2023
Ass



Posologia

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

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

8. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

9. SUPERDOSE

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 110850001
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes – CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.

Fls 8862
Proc. Nº 023/2023
Ass

Barbalha – CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46 – Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU025-PR.f

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA na Instrução Normativa nº 09, publicada em 03/08/16.

Fls 8863
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0543325148	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparente e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL.
26/12/2014	1154932147	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão da quantidade de Frasco ampola de plástico transparente e por caixa, conforme registro do produto	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparente e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL
27/10/2017	2153801178	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula— RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação das Bulas destinadas ao Paciente e aos Profissionais de Saúde à sua Bula Padrão conforme Instrução Normativa publicada em 03 de agosto de 2016 6. Como devo usar este medicamento? Houve alteração nas figuras demonstrativas da "técnica de infusão" e da "técnica de aditivação". As figuras foram substituídas por esquemas, uma vez que estes	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparente e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL

Fls 8864
Proc. Nº 023/2023
Ass

							demonstram as instruções com melhor visualização.		
08/05/2020	1439937207	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparent e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL
--	--	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, cloreto de sódio 0,9%, 10% e 20%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/mL). Frascos ampolas de plástico transparent e de sistema fechado com 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL

Fls 8865
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8866
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Farmace

cloreto de sódio 0,9%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

9 mg/mL

Fls 8867
Proc. Nº 023/2023
Farmace Ass

NOME DO PRODUTO
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA
cloreto de sódio 0,9%

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL.
Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20 mL.

USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:

cloreto de sódio - NaCl	9 mg
água para injeção q.s.p	1 mL

Conteúdo eletrolítico

sódio (Na^+)	154 mEq/L
cloreto (Cl^-)	154 mEq/L

OSMOLARIDADE	308 mOsm/L
pH	4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

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

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

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

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

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

Avaliações clínicas e determinações laboratoriais periódicas são necessárias para monitorar mudanças no balanço de 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 em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Fls 8868
Proc. Nº 023/2023
Ass

Prazo de validade: 24 meses após a Data de Fabricação.

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

Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.

Solução injetável, límpida e incolor.

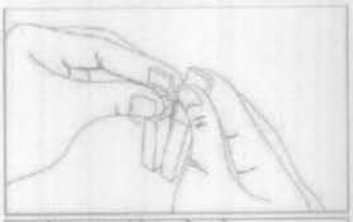
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado.

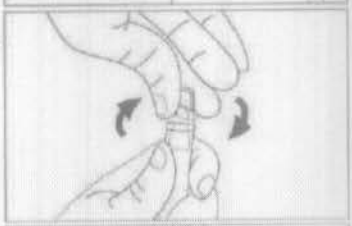
A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das determinações em laboratório.

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

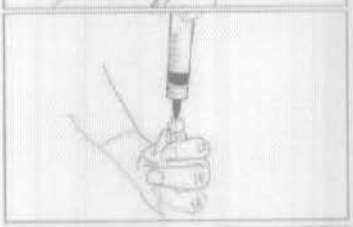
Instruções para a abertura da ampola

1. 

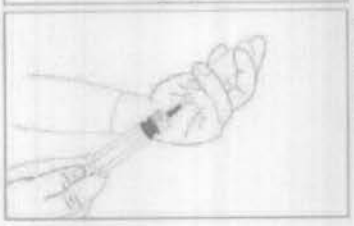
-Segure as ampolas, na posição vertical, com as duas mãos e separe-as cuidadosamente a partir da parte superior da ampola conforme figura 1. Após destacar a ampola, mantenha-a na posição vertical e dê leves batidas na parte superior a fim de retirar uma pequena quantidade de líquido que fica nesta região.

2. 

-Mantenha a ampola na posição vertical e dobre o gargalo para frente e para trás, em movimento contínuo. Em seguida, segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido horário até abertura da ampola plástica conforme figura 2.

3. 

-Introduza a agulha da seringa a ser utilizada na abertura da ampola conforme figura 3.

4. 

-Inverta a ampola plástica e aspire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente conforme figura 4. Remova a ampola da seringa e mantenha o seu êmbolo puxado.

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

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

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

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

9. SUPERDOSE

Fls 8869
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS
M.S. nº.: 110850001
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha – CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU002 – PR.d

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA na Instrução Normativa nº 09, publicada em 03/08/16.

Fls 8870
Proc. Nº 023/2023
ASS

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0543325148	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
27/10/2017	2153801178	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação das Bulas destinadas ao Paciente e aos Profissionais de Saúde à sua Bula Padrão conforme Instrução Normativa publicada em 03 de agosto de 2016.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
08/05/2020	1439937207	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	--	--	--	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
--	--	10454-ESPECÍFICO -Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, cloreto de sódio 0,9%, 10% e 20%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de Farmacovigilância para detentores de registro de	Bula VP e VPS	Solução injetável (9mg/ml) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL

Fls 8871
Proc. Nº 023/2023
Ass

							medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica N° 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.		

Fls 8872
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmace

cloreto de sódio 10% e 20%

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

100 mg/mL e 200 mg/mL

Fls 8873
Proc. Nº 023/2023
Ass
Farmace

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloreto de sódio 10% e 20%

APRESENTAÇÕES
cloreto de sódio 10%
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL

cloreto de sódio 20%
Solução injetável, límpida, estéril e apirogênica.
Apresentações:
Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10 mL
Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20 mL

Via de administração: USO INTRAVENOSO.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
cloreto de sódio 10%
A solução contém:
cloreto de sódio ..... 100 mg
Excipientes: água para injeção q.s.p ..... 1 mL

Conteúdo Eletrolítico
Na^+ ..... 1,7 mEq/mL
Cl^- ..... 1,7 mEq/mL
OSMOLARIDADE ..... 3422 mOsm/L
pH ..... 4,5 – 7,0

cloreto de sódio 20%
A solução contém:
cloreto de sódio ..... 200 mg
Excipientes: água para injeção q.s.p ..... 1 mL

Conteúdo Eletrolítico
Na^+ ..... 3,4 mEq/mL
Cl^- ..... 3,4 mEq/mL
OSMOLARIDADE ..... 6845 mOsm/L
pH ..... 4,5 – 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% é indicada como fonte de cloreto, sódio e água para hidratação, nos casos de distúrbios do equilíbrio hidro-eletrolítico. É indicada no tratamento de choque hipovolêmico e como base para preparações de soluções parenterais.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% contém sódio e cloreto que são os eletrólitos mais abundantes no espaço extracelular, sendo os mais importantes na manutenção da sua tonicidade.
O íon sódio, administrado como cloreto de sódio, desempenha um papel fundamental na manutenção da tensão osmótica do sangue e tecidos.
Concentrações séricas de sódio abaixo de 120 a 125 mEq/L, com manifestações do sistema nervoso central, caracterizam um quadro de hiponatremia aguda quando se torna imediata a necessidade de corrigir a osmolaridade da água corporal. Por isso, deve-se restaurar o volume celular para o normal, aumentando a relação entre sódio e água no fluido extracelular.
Os sais de sódio são facilmente absorvidos, e o íon sódio é excretado especialmente pelo rim (95%) e o resto pelas fezes e pelo suor.
O cloreto de sódio administrado por via intravenosa contribui para a recuperação ou manutenção da volemia.

3. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos: insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave e anúria e condições edematosas com retenção do sódio.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes de administrar este medicamento, é indispensável:
- Verificar o prazo de validade;
- Não administrá-lo se houver turvação, depósito ou violação do recipiente
- Evitar extravasamentos;

Administrar este medicamento lentamente para evitar transvasamento da veia.
Em pacientes hipertensos, nefropatas e cardiopatas, este medicamento deve ser administrado cautelosamente.
Não é conhecido se a solução de cloreto de sódio 10% e 20% é excretada para o leite materno.

Gravidez

Fls 8874
Proc. Nº 023/2023
Ass

Categoria de risco na gravidez: categoria C

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

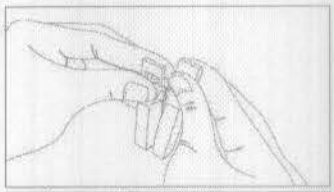
5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Alguns medicamentos podem interagir com solução de cloreto de sódio, especialmente corticosteróides, e terem seus efeitos adversos aumentados.

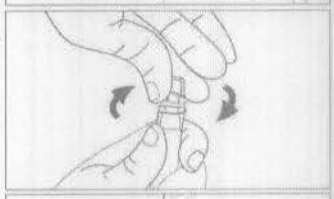
6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% é uma solução límpida e incolor.

Cuidados de Conservação
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% deve ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), proteger da luz e umidade.
A solução injetável de cloreto de sódio 10% e 20% é uma solução estéril e apirogênica, logo, não proceda em hipótese alguma a guarda e/ou conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.
Não armazenar as soluções parenterais adicionadas de medicamentos.
Prazo de validade:
24 meses após a data de fabricação.
Número do Lote, Data de Fabricação e Validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
Este medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura da ampola.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

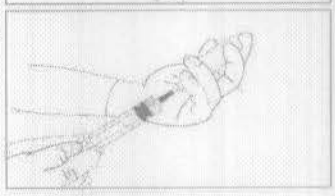
7. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
O uso deste medicamento é através de infusão intravenosa lenta.
Não trocar ampolas com medicamentos diferentes e nem misturá-los. A troca pode ser fatal.
Após a abertura da ampola, descartar imediatamente o volume não utilizado.

Instruções para a abertura da ampola

1. 
-Segure as ampolas, na posição vertical, com as duas mãos e separe-as cuidadosamente a partir da parte superior da ampola conforme figura 1. Após destacar a ampola, mantenha-a na posição vertical e dê leves batidas na parte superior a fim de retirar uma pequena quantidade de líquido que fica nesta região.

2. 
-Mantenha a ampola na posição vertical e dobre o gargalo para frente e para trás, em movimento contínuo. Em seguida, segure firmemente o twist-off e gire-o no sentido horário até abertura da ampola plástica conforme figura 2.

3. 
-Introduza a agulha da seringa a ser utilizada na abertura da ampola conforme figura 3.

4. 
-Inverta a ampola plástica e aspire o seu conteúdo, puxando o êmbolo da seringa adequadamente conforme figura 4. Remova a ampola da seringa e mantenha o seu êmbolo puxado.

8. REAÇÕES ADVERSAS
Erro de diluição deste medicamento, com infusão de soluções excessivamente concentradas, pode acarretar as seguintes reações: aumento da osmolaridade do plasma, sede, agitação, irritabilidade, letargia, tremores, podendo levar a convulsões, além de processo inflamatório da veia utilizada.

Fls 8875
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

9. SUPERDOSE
Aplicar medidas de suporte.

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

DIZERES LEGAIS
M.S.: 110850001
Farm. Resp.: Dra. Ana Raquel Macedo Nunes - CRF-CE nº 3378
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE – CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira
SAC: 0800-2802828

USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BU033-PR. d

Fls 8876
Proc. Nº 023/2023
Ass

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0543325/14-8	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
27/10/2017	2153801178	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Identificação do medicamento- Correção da descriçã.	BulaVP eVPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200 ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100 ampolas de plástico transparente com 20mL
08/05/2020	1439937207	10454 – ESPECÍFICO – Notificaçãode Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	--	--	--	--	Dizeres legais: Notificação de Alteração de Texto de Bula tem como objetivo a substituição do Responsável Técnico, de A.F. Sandes CRF / CE 2797, para Ana Raquel Macedo Nunes CRF /CE 3378.	BulaVP e VPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100ampolas de plástico transparentecom 20mL
--	--	10454 – ESPECÍFICO – Notificaçãode Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	--	--	--	--	Adequação do tópico "8. REAÇÕES ADVERSAS" da bula do medicamento especifico, cloreto de sódio 0,9%, 10% e 20%, solução injetável, destinada aos Profissionais de Saúde, de acordo com à RDC 406 de 29 de julho de 2020, que dispõe sobre as boas práticas de	BulaVP e VPS	Solução injetável (100mg/mL e 200mg/mL) Caixa com 200ampolas de plástico transparente com 10mL. Caixa com 100ampolas de plástico transparentecom 20mL

Fls 8877
Proc. Nº 023/2023
Ass

							Farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano e dá outras providências e de acordo também com a Nota Técnica Nº 60/2020. Além dessa alteração ainda foram feitas adequações na bula destinada ao paciente – correção de ortografia, pontuação, seguindo a RDC 47 de 2009 e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de 13 de janeiro de 2014.		

Fls 8878
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

CLORPROMAZ®

(cloridrato de clorpromazina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

100 mg

Fls 8879
Proc. Nº 023/2023
Ass

CLORPROMAZ®

cloridrato de clorpromazina

União Química
farmacêutica nacional S/A

Comprimido revestido

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimido revestido 100 mg: embalagem contendo 100 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de clorpromazina ..... 112 mg*
*Equivalente a 100 mg de clorpromazina base.
Excipientes: amido, lactose monoidratada, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:
- neuropsiquiatria: quadros psiquiátricos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução;
- clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náuseas e vômitos e neurotoxicoses infantis; também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano;
- obstetrícia: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclampsia.

CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, vagolítica, simpatolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas as taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários atuais de antipsicóticos atípicos em 79.589 pessoas/ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, $p < 0,001$) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, $p < 0,001$). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento na taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um *score* de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray *et al*, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idade-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).
A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Saab & Shamseddine, 1988).
Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolépticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolépticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroléptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose. (May,1978). O último fator na decisão sobre qual neuroléptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos possuem efeitos adversos semelhantes; entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

Fls 8880
Proc. Nº 023/2023
Ass

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark *et al*, 1971; Kolivaki*et al*, 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

CLORPROMAZ tem como princípio ativo a clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. CLORPROMAZ tem propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpatolíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética

Absorção

CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.

Distribuição

A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo

A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem êntero-hepática.

Excreção

A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado a problemas uretroprostáticos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").

Outras contraindicações de CLORPROMAZ são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.

Relativas

Além disso, constituem-se em contraindicações relativas do CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e sultoprida (ver item eitem "6. Interações medicamentosas").

A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.

CLORPROMAZ deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

Este medicamento é contraindicado para uso por paciente com hipersensibilidade à clorpromazina, outras fenotiazinas ou qualquer outro ingrediente de CLORPROMAZ.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças menores de 1 ano, devido à possível associação entre o uso de produtos contendo fenotiazina e Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade incluindo reação anafilática, urticária e angioedema foram relatados com o uso de CLORPROMAZ. No caso de reações alérgicas, o tratamento com CLORPROMAZ deve ser descontinuado e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide item 9. Reações Adversas).

CLORPROMAZ deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, ou hipertrofia prostática, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náusea, vômito, dor de cabeça, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, distúrbio da regulação de temperatura e insônia, foram muito raramente relatados após a interrupção abrupta de altas doses de neurolépticos. Recaída pode acontecer, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, é aconselhável a retirada gradual. Sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento com qualquer dose. A descontinuação do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.

Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados *versus* placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Em caso de hipertermia deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolépticos.

Assim como com outros neurolépticos, foram relatados casos raros de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo *torsades de pointes*, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se

Fls 8881
Proc. Nº 023/2023

a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (ver item "9. Reações Adversas").
Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento.
A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.
Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.
É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdose).
Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente e um outro medicamento antipsicótico deve ser considerado como uma alternativa nas seguintes situações:

Hepatotoxicidade grave:
Hepatotoxicidade grave, resultando em algumas mortes, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes ou cuidadores devem ser orientados a relatar imediatamente sinais e sintomas como astenia, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal ou icterícia a um médico. Investigações incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática devem ser realizadas imediatamente (vide item "9. Reações Adversas").

Eosinofilia:
A presença de eosinofilia pode indicar uma reação alérgica a clorpromazina. Devem ser realizados um exame clínico completo e um hemograma completo repetido com contagem diferencial para confirmar a presença de eosinofilia (vide item "9. Reações Adversas").

Como agranulocitose foi relatada, é recomendado o monitoramento regular do hemograma completo. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide item "9. Reações Adversas") e requer investigação hematológica imediata.
Todos os pacientes devem ser aconselhados que, se sentirem febre, dor de garganta ou qualquer outra infecção, devem informar o médico imediatamente e fazer um hemograma completo. O tratamento deve ser interrompido se qualquer alteração de marcador (hiperleucocitose, granulocitopenia) for observada no hemograma.

Síndrome maligna neuroléptica:
É imperativo que o tratamento seja descontinuado em caso de febre inexplicada, pois pode ser um sinal de síndrome neuroléptica maligna (palidez, hipertermia, disfunção autonômica, alteração da consciência, rigidez muscular).
Os sinais de disfunção autonômica, como sudorese e instabilidade da pressão arterial, podem preceder o início da hipertermia e servir como primeiros sinais de alerta. Embora a síndrome neuroléptica maligna possa ter origem idiossincrática, a desidratação e a doença cerebral orgânica são fatores predisponentes (vide item "9. Reações Adversas").
A administração prolongada de qualquer fenotiazina pode resultar em discinesia tardia, particularmente em idosos e crianças.

Tromboembolismo venoso:
Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide item "9. Reações Adversas").

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com CLORPROMAZ. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPROMAZ devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide item "9. Reações Adversas").
O monitoramento cuidadoso é necessário em pacientes com epilepsia ou histórico de convulsões, pois as fenotiazinas podem diminuir o limiar convulsivo.

CLORPROMAZ foi associado a reações distônicas. Portanto, deve ser usado com cautela, especialmente em crianças.

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição direta à luz solar.

Os pacientes são fortemente aconselhados a não consumir álcool e medicamentos que contenham álcool durante o tratamento com CLORPROMAZ.

As fenotiazinas podem ser aditivas ou potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Gravidez e lactação
O uso de CLORPROMAZ não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Estudos em animais por via oral demonstraram toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária relacionada com a dose: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de malformações foi observado em camundongos, mas apenas em doses indutoras de mortalidade materna. Existem dados inadequados em animais sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável.
Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero com CLORPROMAZ não podem excluir o risco de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento.

Fls 8882
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

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

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de desordens respiratórias variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos do tipo psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.
Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPROMAZ.

As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com CLORPROMAZ.

Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhe as pacientes a evitarem engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais
Pacientes idosos: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.
Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo.
Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia).
Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.
Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

É necessário monitoramento cuidadoso do tratamento com clorpromazina quando administrado em pacientes idosos exibindo maior suscetibilidade a hipotensão ortostática, sedação, e efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); possível hipertrofia prostática.

CLORPROMAZ deve ser usado cuidadosamente em idosos devido a sua maior suscetibilidade à medicamentos agindo no sistema nervoso central e uma dose inicial menor é recomendada. Há um risco aumentado de Parkinsonismo induzido por medicamento em idosos após o uso prolongado.

CLORPROMAZ deve ser usado com cuidado em idosos, particularmente em clima muito quente ou muito frio (risco de hiper-, hipotermia).

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.
Em crianças, devido ao impacto cognitivo, recomenda-se um exame clínico anual para avaliar as capacidades de aprendizagem. A dosagem será regularmente adaptada com base na condição clínica da criança. O uso em crianças menores de 6 anos deve ser feito apenas para situações excepcionais em um ambiente especializado.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:
Os pacientes devem ser alertados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como o CLORPROMAZ os afeta.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
• ASSOCIAÇÕES CONTRAINDICADAS
Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.
Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.
Dopaminérgicos, exceto em pacientes com doença de Parkinson.

Fls 8883
Proc. Nº 023/2023
Ass

Antagonismo mútuo entre dopaminérgicos e neurolépticos. Quando o tratamento para sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos for necessário, os agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos devem ser usados de preferência à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação antiparkinsoniana dos dopaminérgicos.

• ASSOCIAÇÕES NÃO RECOMENDADAS OU QUE REQUEREM PRECAUÇÃO:
Dopaminérgicos em pacientes com doença de Parkinson.
Os dopaminérgicos podem causar ou exacerbar distúrbios psicóticos. Se o tratamento com neurolépticos for necessário em pacientes com doença de Parkinson tratados com um dopaminérgico, este deve ser reduzido gradualmente (a descontinuação súbita de agentes dopaminérgicos expõe o paciente a um risco de "síndrome neuroléptica maligna"). Para pacientes parkinsonianos que requerem tratamento com agentes neurolépticos e dopaminérgicos, use as doses mínimas eficazes de ambos os medicamentos.

A ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina.

Há um risco aumentado de arritmias quando os antipsicóticos são usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico.

As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A vigilância prejudicada pode tornar perigoso conduzir ou utilizar máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e medicamentos que contenham álcool.

Lítio: o uso concomitante pode aumentar o risco de neurotoxicidade. Síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia.

• **ASSOCIAÇÕES DESACONSELHADAS**
Medicamento-medicamento:
- sultoprida: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

• **ASSOCIAÇÕES QUE NECESSITAM DE CUIDADOS**
Medicamento-medicamento:
- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a automonitorização sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção;
- gastrintestinais de ação tópica que não são absorvidos: (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): pode ocorrer redução da absorção gastrointestinal dos neurolépticos fenotiazínicos.
Esses medicamentos gastrintestinais não devem ser tomados ao mesmo tempo que os neurolépticos (com pelo menos 2 horas de intervalo, se possível).
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxibe, etintidina, zafirlucaste...) ou moderados (como metoxalen, mexiletina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenibe, zileutona...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas á clorpromazina.
Metabolismo do citocromo P450 2D6: Algumas fenotiazinas são inibidores moderados do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores do CYP2D6, como as fenotiazinas, e os substratos do CYP2D6. A coadministração com amitriptilina, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitriptilina. Os pacientes devem ser monitorados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.

CLORPROMAZ deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monoamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monoamina oxidase devem ser evitados durante o uso de CLORPROMAZ.

Devido ao risco de convulsão, o uso combinado de medicamentos que diminuem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente avaliado.

• **ASSOCIAÇÕES A SEREM CONSIDERADAS**
Medicamento-medicamento:
- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H_1 sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca;
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H_1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas;
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

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

Aspecto físico: comprimido revestido, cor laranja, circular, biconvexo, liso, contendo núcleo branco.

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

Fls 8884
Proc. Nº 023/2023
Ass

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O paciente deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

Uso em adultos
CLORPROMAZ tem uma grande margem de segurança, podendo a dose variar desde 25 a 1.600 mg ao dia, dependendo da necessidade do paciente. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, 25 a 100 mg, repetindo de 3 a 4 vezes ao dia, se necessário, até atingir uma dose útil para o controle da sintomatologia no final de alguns dias (dose máxima de 2 g/dia). A maioria dos pacientes responde à dose diária de 0,5 a 1 g. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas.

Uso em crianças (acima de 2 anos)
Deve-se usar o mesmo esquema já citado de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas.

Uso em idosos (com idade igual ou superior à 65 anos): Os pacientes idosos são altamente suscetíveis aos efeitos adversos de AMPLICTIL. No tratamento da população dessa faixa etária, pode ser necessário ajustar a posologia. A dose inicial deve ser cerca de metade da dose habitual para adultos e os incrementos de dosagem devem ser graduais e revistos regularmente.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Observadas as recomendações acima citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10)
Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.
Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
Síndrome extrapiramidal:
- acatisia
Efeitos anticolinérgicos como boca seca, prisão de ventre.
Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Distúrbios do sistema nervoso: parkinsonismo, acinesia com ou sem hipertonia, parcialmente aliviada por agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos

Reação muito rara (< 0,01%):
Distúrbios do sistema imune: Lúpus eritematoso sistêmico. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser observados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sistema reprodutivo: priapismo e distúrbio de ejaculação

Reações cujas frequências são desconhecidas
Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e Precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.
Torsade de pointes. As alterações do ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações das ondas U e T. Arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, que podem resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com fenotiazina neuroléptica, possivelmente relacionadas à dosagem.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil.
Distúrbio de regulação da temperatura
Distúrbios do metabolismo e nutrição: tolerância à glicose diminuída, hiperglicemia (ver item "5. Advertências e Precauções"), hipertrigliceridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária), tontura, insônia, convulsões, distonia (torticolis espasmódico, crises oculogíricas, trismo, etc.), discinesia tardia, particularmente durante o tratamento de longo prazo. A discinesia tardia pode ocorrer após a retirada do neuroléptico e remitir após a reintrodução do tratamento ou se a dose for aumentada, síndrome neuroléptica maligna (vide "5. Advertências e Precauções")
Síndrome extrapiramidal:
- acinesia
- movimentos hipercinético-hipertônicos, excitação motora
Efeitos anticolinérgicos, como íleo paralítico, risco de retenção urinária, distúrbio de acomodação
Distúrbios gastrintestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrointestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, reação cutânea, "rash", reação de fotossensibilidade, distúrbio de pigmentação
Distúrbios oculares: crises oculógiras e depósito pigmentar no segmento anterior do olho, distúrbio de acomodação, depósitos na córnea (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho causados pelo acúmulo do medicamento e geralmente sem efeito na visão).
Distúrbios hepatobiliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável.

Fls 8885
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios do sistema imunológico: Hipersensibilidade, reação anafilática, urticária, angioedema
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, e trombocitopenia (incluindo trombocitopenia purpura). Por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento. **Distúrbios do sistema reprodutivo:** impotência, frigidez.
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática, pacientes idosos ou com depleção de volume são particularmente suscetíveis. Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide item "5. Advertências e Precauções").
Distúrbios musculares: discinesias precoces (torcicolo espasmódico, trismo, etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).
Distúrbios psiquiátricos: estado confusional, delírio, ansiedade, humor alterado.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: depressão respiratória, congestão nasal.
Distúrbios renais e urinárias: risco de retenção urinária
Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência de medicamentos neonatal.
Investigações: aumento de peso, alteração do texto da função hepática.

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

10. SUPERDOSE
Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridrato de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, cafeína com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória.
Doses altas causam depressão do sistema nervoso central, apresentando-se como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência ao coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Esses efeitos podem ser potencializados por outros medicamentos ou pelo álcool. A síndrome anticolinérgica pode ocorrer. Pode ocorrer síndrome parkinsoniana grave.
Em caso de superdose de CLORPROMAZ, tome todas as medidas adequadas imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

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

Registro MS – 1.0497.0155

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, Lotes 06/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP 72.549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

OU

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP nº 49136

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

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão publicada em 29/08/2022.

Fls 8886
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

CLORPROMAZ®

(cloridrato de clorpromazina)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

5 mg/mL

Fls 8887
Proc. Nº 023/2023
Ass

CLORPROMAZ®

cloridrato de clorpromazina

Solução injetável

União Química
farmacêutica nacional S/A

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada ampola de 5 mL contém:
cloridrato de clorpromazina ..... 27,85 mg*
*Equivalente a 25 mg de clorpromazina base.
Veículo: ácido ascórbico, sulfito de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:
- neuropsiquiatria: quadros psiquiátricos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução;
- clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náuseas e vômitos e neurotoxicoses infantis; também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano;
- obstetrícia: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclampsia.

CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, vagolítica, simpatolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas as taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários atuais de antipsicóticos atípicos em 79.589 pessoas/ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, $p < 0,001$) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, $p < 0,001$). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento na taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um *score* de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray *et al*, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idade-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).
A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Saab & Shamseddine, 1988).
Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolépticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolépticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroléptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose. (May,1978). O último fator na decisão sobre qual neuroléptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos possuem efeitos adversos semelhantes; entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.
A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark *et al*, 1971; Kolivakis *et al*, 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não responsivos a alguns destes medicamentos.

Fls 8888
Proc. Nº 023/2023
Ass

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

CLORPROMAZ tem como princípio ativo o cloridrato de clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. CLORPROMAZ tem propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpatolíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética

Absorção

CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.

Distribuição

A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo

A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem êntero-hepática.

Excreção

A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uretroprostáticos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").

Outras contraindicações de CLORPROMAZ são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.

Relativas

Além disso, constituem-se em contraindicações relativas do CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e sultoprida (ver item "6. Interações medicamentosas").

A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.

CLORPROMAZ deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados *versus* placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Em caso de hipertermia deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolépticos.

Assim como com outros neurolépticos, foram relatados casos raros de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo *torsades de pointes*, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (ver item "9. Reações adversas").

Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento. Esta precaução deve ser rigorosamente seguida quando se administra o CLORPROMAZ injetável.

A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.

Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.

É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdose).

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (ver item "9. Reações adversas").

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPROMAZ devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "9.Reações adversas").

Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

Precauções específicas da via parenteral

- Em caso de hipovolemia, deve-se instalar rapidamente perfusão EV.
- O doente deve ser mobilizado rapidamente e colocado em decúbito dorsal na eventualidade de hipotensão arterial.
- As mudanças de posição do paciente devem ser efetuadas com cautela por causa do risco de hipotensão ortostática.

A solução injetável contém sulfitos que podem eventualmente causar ou agravar reações do tipo anafilática.

Fls 3889
Proc. Nº 023/2023
Ass

Gravidez e lactação
Não utilizar CLORPROMAZ durante a gestação ou período de aleitamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício.
Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária dose-relacionada: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de malformações foi observado em camundongos, mas somente em doses que induziram a mortalidade materna. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico da clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com outras fenotiazinas produziram resultados contraditórios quanto ao risco teratogênico.
Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- graus de desordens respiratórias variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outras drogas psicotrópicas ou antimuscarínicas forem coadministrados;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.
Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPROMAZ.

O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

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

Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais
Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.
Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo.
Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.
Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes. Hepatotoxicidade severa, resultando em algumas mortes, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente, sinais como astenia, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal ou icterícia a um médico. Investigações incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática devem ser realizadas imediatamente.

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- **Associações contraindicadas**

Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.

Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.

- **Associações desaconselhadas**

Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia;
- sultoprida: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

Medicamento-substância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

- **Associações que necessitam de cuidados**

Medicamento-medicamento:

Fls 8890
Proc. Nº 023/2023
ASS

- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a autovigilância sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção;
- gastrintestinais de ação tópica: (óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrointestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais e neurolépticos com intervalo de mais de 2 horas entre eles;
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxibe, etintidina, zafirlucaste...) ou moderados (como metoxalen, mexiletina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenibe, zileutona...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.
Fenotiazínicos como a clorpromazina são potentes inibidores da CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, tais como fenotiazinas, e substratos da CYP2D6. A coadministração com amitriptilina, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitriptilina. Os pacientes devem ser monitorados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.

• **Associações a serem consideradas**
Medicamento-medicamento:
- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H_1 sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca.
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H_1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).
Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A solução injetável deve ser administrada por via intramuscular.
CLORPROMAZ deve ser administrado profundamente no músculo. Como a solução é irritante, a administração intramuscular superficial deve ser evitada, de forma a minimizar reações locais.

Uso em adultos
Usada em pacientes internados, é preconizada uma dose inicial de 25 a 100 mg, repetida dentro de 1 a 4 horas, se necessário, até o controle dos sintomas. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas ($^1/_2$ a $^1/_3$ da dose de adultos). A administração por via oral deve ser introduzida quando os sintomas estiverem controlados.

Uso em crianças (acima de 2 anos)
Deve-se usar esquema de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas. Devendo-se passar para via oral tão logo os sintomas estejam controlados.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
Observadas as recomendações acima citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10)
Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.
Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT.
Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.

Fls 8891
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia e amenorreia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e Precauções").

Reações cujas frequências são desconhecidas
Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e Precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.
Distúrbios endócrinos: galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperglicemia (ver item "5. Advertências e Precauções"), hipertrigliceridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).
Distúrbios gastrintestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrointestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, angioedema e urticária.
Distúrbios oculares: crises oculógiras e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hepatobiliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Casos de lesões hepatocelulares, lesão hepática mista e colestática, às vezes resultando em morte, foram relatadas em pacientes tratados com clorpromazina.
Distúrbios do sistema imunológico: lúpus eritematoso sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: excepcionalmente leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, frigidez. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo.
Distúrbios vasculares: casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (ver item "5. Advertências e Precauções").
Distúrbios musculares: discinesias precoces (torcicolo espasmódico, trismo, etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

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

10. SUPERDOSE
Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridrato de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, cafeína com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória.

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

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

Registro MS – 1.0497.0155

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37561-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Ou

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37561-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41

Fls 8892
Proc. Nº 023/2023
Ass

Indústria Brasileira

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

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão publicada em 31/05/2017.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/2022	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USO	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg
17/02/2022	0579577/22-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração 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 USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg

Fls. 8893
Proc. Nº 023/2023
Ass

							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? DIZERES LEGAIS VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		
							DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
04/12/2020	4292198/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido

Fls 8894
Proc. Nº 023/2023

		Alteração Texto de Bula – RDC 60/12							100 mg Solução injetável 5 mg/mL
20/01/2020	0195331/20-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido revestido 100 mg
11/2019	3252741/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg Solução injetável 5 mg/mL

Fls 8895
Proc. Nº 023/2023
Ass

08/10/2018	0973100/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5.ADVERTÊNCIAS EPRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg
23/06/2017	1264215/17-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Comprimido revestido 100 mg Solução injetável 5 mg/mL
28/09/2016	2333112/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg

Fls 8896
Proc. Nº 023/2023
Ass

							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? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
18/04/2016	1573242/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2016	1155246/16-8	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	07/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
15/01/2015	0037913/15-1	10756 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg Solução injetável 5 mg/mL

Fls 8897
Proc. Nº 023/2023
Ass

29/08/2014	0718124/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP VPS	Comprimido revestido 100 mg Solução injetável 5 mg/mL

Fls 8898
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8899
Proc. Nº 023/2023
Ass

Longactil®

cloridrato de clorpromazina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido revestido

25 mg e 100 mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8900
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Longactil®
cloridrato de clorpromazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 100 mg

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
cloridrato de clorpromazina..... 25 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, lactose, talco, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, amidoglicolato de sódio, carbonato de cálcio, hidroxipropilmetilcelulose, polissorbato 80, dióxido de titânio, polietilenoglicol 400, corante amarelo crepúsculo FD&C nº6 e polietilenoglicol 6000.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
cloridrato de clorpromazina..... 100 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, lactose, talco, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, amidoglicolato de sódio, carbonato de cálcio, hidroxipropilmetilcelulose, polissorbato 80, dióxido de titânio, polietilenoglicol 400, corante amarelo crepúsculo FD&C nº6 e polietilenoglicol 6000.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:
NEUROPSIQUIATRIA: quadros psiquiátricos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução.
CLÍNICA GERAL: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náuseas e vômitos e neurotoxicoses infantis; também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano.
OBSTETRÍCIA: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclampsia.

Longactil® também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, vagolítica, simpatolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-depende semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 + / - 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas as taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários atuais de

Fls 8901
Proc. Nº 0233/2023
Ass.

antipsicóticos atípicos em 79.589 pessoas-ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, p < 0,001) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas / ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, p <0,001). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento na taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um score de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray et al, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idade-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Saab & Shamseddine, 1988).

Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas. (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolépticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolépticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroléptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose. (May,1978). O último fator na decisão sobre qual neuroléptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos possuem efeitos adversos semelhantes; entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark et al, 1971; Kolivakis et al, 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não-responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Longactil® tem como princípio ativo a clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. **Longactil®** tem propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpatolíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética
Absorção

Fls 8902
Proc. Nº 023/2023

Longactil® é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.

Distribuição
A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo
A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrintestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem êntero-hepática.

Excreção
A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uretroprostáticos.

Uso concomitante com levodopa (vide **"Interações medicamentosas"**).

Outras contraindicações de **Longactil®** são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.

Relativas
Além disso, constituem-se em contraindicações relativas do **Longactil®** o uso concomitante com álcool, lítio e sultoprida (vide **"Interações medicamentosas"**).

A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.

Longactil® deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. **Longactil®** deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.
Em caso de hipertermia deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolépticos.
Assim como com outros neurolépticos, foram relatados casos raros de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina.
Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco

Fls 8903
Proc. Nº 023/2023

de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia, prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento.
Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento.
A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.
Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.
É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Longactil® também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem).
Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, **Longactil®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide **"Reações Adversas"**).

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com **Longactil®**. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com **Longactil®** devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide **"Reações Adversas"**).

Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

Gravidez e lactação

Estudos em animais por via oral demonstraram toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária relacionada com a dose: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de malformações foi observado em camundongos, mas apenas em doses indutoras de mortalidade materna. Existem dados inadequados em animais sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável.

Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero com Longactil® não podem excluir o risco de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento.

Portanto, o uso de Longactil®não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios superem os riscos potenciais.

Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

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

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de desordens respiratórias variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos do tipo psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da

Fls 8904
Proc. Nº 023/2023
Ass.

eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.
Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com **Longactil®**.

O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais
Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.

Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo.

Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.

Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.
Hepatotoxicidade severa, resultando em algumas mortes, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente, sinais como astenia, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal ou icterícia a um médico. Investigações incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática devem ser realizadas imediatamente.

Não se recomenda o uso de **Longactil®** em crianças com menos de 2 anos de idade.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- ASSOCIAÇÕES CONTRAINDICADAS:

Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.
Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é

Fls 8905
Proc. Nº 023/2023
Ass

lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.

- ASSOCIAÇÕES DESACONSELHADAS:

Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia.
- sultoprida: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

Medicamento-substância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

- ASSOCIAÇÕES QUE NECESSITAM DE CUIDADOS:

Medicamento-medicamento:
- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a autovigilância sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção.
- gastrintestinais de ação tópica: (óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais e neurolépticos com intervalo de mais de 2 horas entre eles.
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxibe, etintidina, zafirlucaste...) ou moderados (como metoxalen, mexiletina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenibe, zileutona...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.

Fenotiazínicos como a clorpromazina são potentes inibidores da CYP2D6. Existe uma possívelinteração farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, tais como fenotiazinas e substratos da CYP2D6. A co-administração com amitriptilina, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitriptilina. Os pacientes devem ser monitorados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina

- ASSOCIAÇÕES A SEREM CONSIDERADAS:

Medicamento-medicamento:
- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H1 sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca.
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fls 8906
Proc. Nº 023/2023
Ass

Longactil® deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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

Características físicas e organolépticas
Comprimido laranja, redondo, convexo, revestido e sem sulco.

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 paciente deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

Uso em adultos: Longactil® tem uma grande margem de segurança, podendo a dose variar desde 25 a 1600 mg ao dia, dependendo da necessidade do paciente. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, 25 a 100 mg, repetindo de 3 a 4 vezes ao dia, se necessário, até atingir uma dose útil para o controle da sintomatologia no final de alguns dias (dose máxima de 2 g/dia). A maioria dos pacientes responde à dose diária de 0,5 a 1 g. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas.

Uso em crianças (acima de 2 anos): deve-se usar o mesmo esquema já citado de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Observadas as recomendações acima citadas, **Longactil®** apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10):
Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.
Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (>1/100 e ≤ 1/10):

Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT.
Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia e amenorreia
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (vide **"Advertências e Precauções"**).

Fls 8907
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações cujas frequências são desconhecidas:

Distúrbios do coração: Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide **"Advertências e Precauções"**), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.
Distúrbios endócrinos: galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: Hiperglicemia (vide **"Advertências e Precauções"**), hipertrigliceridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).
Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrointestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, angioedema e urticária.
Distúrbios oculares: crises oculógiras e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hepato-biliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Casos de lesões hepatocelulares, lesão hepática mista e colestática, às vezes resultando em morte foram relatadas em pacientes tratados com clorpromazina.
Distúrbios do sistema imunológico: lúpus eritematoso sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: excepcionalmente leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, frigidez. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo.
Distúrbios vasculares: Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide **"Advertências e Precauções"**).
Distúrbios musculares: discinesias precoces (torcicolo espasmódico, trismo e etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

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

10. SUPERDOSE

Os principais sintomas de intoxicação aguda por **Longactil®** são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, cafeína com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0226
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8908
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

AM_0226_00

CLORPROMAZ®

cloridrato de clorpromazina

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada ampola de 5 mL contém:
cloridrato de clorpromazina ..... 27,85 mg*
*Equivalente a 25 mg de clorpromazina base.
Veículo: ácido ascórbico, sulfito de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:
- neuropsiquiatria: quadros psiquiátricos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução;
- clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náusea e vômitos e neurotoxicoses infantis, também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano;
- obstetrícia: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclampsia.
CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, vegetolítica, simpatolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas as taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim de dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários atuais de antipsicóticos atípicos em 79.589 pessoas/ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, p < 0,001) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, p < 0,001). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento na taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um escore de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray et al, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idade-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento do prolongamento do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Saab & Shamseddine, 1988).

Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolépticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolépticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroléptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose. (May,1978). O último fator na decisão sobre qual neuroléptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos possuem efeitos adversos semelhantes, entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark et al, 1971; Kofrvakis et al, 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
Absorção
CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.
Distribuição
A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.
Metabolismo
A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrintestinal e sistema metabolização hepático, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem entero-hepática.
Excreção
A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos

4. CONTRAINDICAÇÕES
Absolutas
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em parentes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uretroprostáticos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "5. Interações medicamentosas").
Outras contraindicações de CLORPROMAZ são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave, depressão severa do sistema nervoso central.
Relativas
Além disso, constituem-se em contraindicações relativas do CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e adrenalina (ver item "6. Interações medicamentosas").
A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas, câncer de mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.
CLORPROMAZ deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.
Em caso de hipertermia deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolépticos.
Assim como com outros neurolépticos, foram relatados casos raros de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina.
Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares grave do tipo *torsades de pointes*, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (ver item "9. Reações adversas").
Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento. Esta precaução deve ser rigorosamente seguida quando se administra o CLORPROMAZ injetável.
A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.
Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.
É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem).
Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, alguns vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (ver item "9. Reações adversas").
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciarem o tratamento com CLORPROMAZ devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "9.Reações adversas").
Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

Precauções específicas da via parenteral
- Em caso de hipovolemia, deve-se instalar rapidamente perfusão EV.
- O doente deve ser mobilizado rapidamente e colocado em decúbito dorsal na eventualidade de hipotensão arterial.
- As mudanças de posição do paciente devem ser efetuadas com cautela por causa do risco de hipotensão ortostática.
A adição injetável contém sulfitos que podem eventualmente causar ou agravar reações do tipo anafilática.

Gravidez e lactação
Não utilizar CLORPROMAZ durante a gestação ou período de aleitamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício.
Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária dose-relacionada: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de mais formações foi observado em camundongos, mas somente em doses que induziram a mortalidade maternas. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico de clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com outras fenotiazinas produziram resultados contraditórios quanto ao risco teratogênico.
Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno.
Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- graus de desordens respiratórias variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outras drogas psicotrópicas ou anticolinérgicos foram coadministradas;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos (tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Fls 8909
Proc. Nº 023/2023
Ass

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos pacientes usuários de não tratadas com CLORPROMAZ.

O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

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

Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

População especial
Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,9% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está claro a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
• Associações contraindicadas
Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo terapêutico da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.
Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é lógico continuar a tratar com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psíquicas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.

• Associações desaconselhadas
Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia;
- adrenalina: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.
Medicamento-substância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

• Associações que necessitam de cuidados
Medicamento-medicamento:
- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a autovigilância sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção;
- gastrointestinais de ação típica: (hidróxido e hidróxido de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrointestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrointestinais e neurolépticos com intervalo de mais de 2 horas entre eles;
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, cloroquinolina, lidocaína, ofloxaz, ácido pipemídico, roflocoxibe, etoxidina, zafirlucaste...) ou moderados (como nafcilina, metaxilina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, verapamil/nifedipino, ritidinona...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.

• Associações a serem consideradas
Medicamento-medicamento:
- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- atropina e outros substâncias atropínicas: sob depressão via tricíclicos, anti-histamínicos H1, sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca.
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H1 sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC); proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).
Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A solução injetável deve ser administrada por via intramuscular.

Uso em adultos
Usada em pacientes internados, é preconizada uma dose inicial de 25 a 100 mg, repetida, dentro de 1 a 4 horas, se necessário, até o controle dos sintomas. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas (1/2 a 1/3 da dose de adultos). A administração por via oral deve ser introduzida quando os sintomas estiverem controlados.

Uso em crianças (acima de 2 anos)
Deve-se usar esquema de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas. Devendo-se passar para via oral tão logo os sintomas estejam controlados.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
Como todos os medicamentos, outras citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como muitos adversos, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10)
Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, fezes, importante.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT.
Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia e amenorreia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e precauções").

Reações cujas frequências são desconhecidas
Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.
Distúrbios endócrinos: galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperglicemia (ver item "5. Advertências e precauções"), hipertriglicerídemia, hiponatremia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).
Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrointestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, angioedema e urticária.
Distúrbios oculares: crises oculógiras e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hepatobiliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Foram relatados raramente cistestia colestática e lesão hepática, principalmente do tipo colestático ou mista.
Distúrbios do sistema imunológico: lúpus eritematoso sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: eosinofilia, leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, frigidez. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo.
Distúrbios vasculares: casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (ver item "5. Advertências e precauções").
Distúrbios musculares: discinesias precoces (tremor, taquicardia, tiques e etc., que melhoram com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos).

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

10. SUPERDOSE
Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridrato de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (nikethamina, cafeína com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória.

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

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

Registro MS – 1.0497.0155

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Ponto Grande – SP
CNPJ 06900-000 – CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Kremcas – CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Otavio Gomes de Oliveira, 4.550 - Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP 37550-000
CNPJ. 60.665.981/0005-41

SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/08/2014.

Fls 8910
Proc. Nº 023/2023
Ass.

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8911
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8912
Proc. Nº 023/2023
Ass

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
25 mg e 75 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagem contendo 200 comprimidos revestidos.

Comprimidos revestidos de 75 mg
Embalagem contendo 200 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)
USO ADULTO (75mg)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril 25 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 25 mg
(Cada comprimido de 25 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 22,096 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N. 10, corante alumínio laka amarelo N.6, corante alumínio laka azul N.2, macrogol 6000.

Cada comprimido revestido de Amytril 75 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 75 mg
(Cada comprimido de 75 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 66,288 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N.6, macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.
Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].

1. Mishra PC et cols. Therapeutic trial of amitryptiline in the treatment of nocturnal enuresis – a controlled study. Indian Pediatrics 1980; 17 (3): 279-85

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em

Fls 8913
Proc. Nº 023/2023

número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p< 0,001$) [2].
2. Lines DR. A double-blind trial of amitryptiline in enuretic children. The Medical Journal of Australia 1968; 2 (7): 307-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] cicloheptено-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

Farmacologia

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotonérgicos. Farmacologicamente, essa atividade pode potencializar ou prolongar a atividade neural, uma vez que a recaptação dessas aminas biogênicas é fisiologicamente importante para suprir suas ações transmissoras. Alguns acreditam que essa interferência na recaptação da norepinefrina e/ou serotonina é a base da atividade antidepressiva da amitriptilina.

Farmacocinética

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral.

Metabolismo

A amitriptilina sofre intenso metabolismo de primeira passagem, e é desmetilada no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, E CYP2D6), em seu metabólito primário, nortriptilina. Outras vias de metabolização da amitriptilina incluem a hidroxilação pela CYP2D6 e a N-oxidação; a nortriptilina segue vias similares. A amitriptilina é excretada na urina, principalmente sob a forma de seus metabólitos, livres ou em forma conjugada. A amitriptilina e a nortriptilina são amplamente distribuídas por todo o corpo e são extensivamente ligadas às proteínas do plasma e teciduais. A variação da meia-vida de eliminação da amitriptilina foi estimada em cerca de 9 a 25 horas, que pode ser consideravelmente estendida em caso de superdose. As concentrações plasmáticas de amitriptilina e nortriptilina podem variar amplamente entre os indivíduos e nenhuma correlação simples com uma resposta terapêutica foi estabelecida.

Eliminação

Em torno de 50 a 66% do medicamento é excretado na urina dentro de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos. Uma pequena quantidade de fármaco não alterado é excretado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.
Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.
Gravidez - Categoria de risco C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.
Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.

Fls 8914
Proc. Nº 023/2023
Ass

Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso de amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso em pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.
A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

Doenças Cardiovasculares
Os pacientes com distúrbios cardiovasculares devem ser observados atentamente. Os antidepressivos tricíclicos (inclusive o cloridrato de amitriptilina) têm mostrado produzir arritmia, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução, particularmente quando ministrados em doses altas. Têm sido relatados infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com medicamentos desta classe.

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.
É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central

Fls 8915
Proc. Nº 023/2023
Ass

A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.
Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranóides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogénicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos), produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas; portanto, ao administrar a medicação as pacientes grávidas ou mulheres que podem engravidar, os possíveis benefícios devem ser confrontados contra os eventuais riscos para a mãe e a criança.

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

Amamentação
A amitriptilina é excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

Uso em Idosos
Em geral, recomendam-se as posologias mais baixas para estes pacientes por serem especialmente sensíveis aos efeitos adversos do fármaco. Para adolescentes e pacientes idosos que podem não tolerar doses mais altas, 50 mg por dia podem ser satisfatórios. A dose diária necessária pode ser administrada em doses divididas ou como uma única dose.

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas
O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.

Este medicamento contém LACTOSE.

Fls 8916
Proc. Nº 023/2023
Ass.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros Antidepressivos: a potência de Amytril® é tal que a adição de outros medicamentos antidepressivos ao seu esquema geralmente não resulta qualquer benefício terapêutico adicional; ao contrário, têm sido relatadas reações indesejáveis após o uso combinado de antidepressivos com outros mecanismos de ação. Consequentemente, o uso combinado de cloridrato de amitriptilina com outros antidepressivos deve ser realizado somente com o devido reconhecimento da possibilidade de potencialização e com amplos conhecimentos acerca da farmacologia desses medicamentos. Não há indícios de eventos adversos quando os pacientes que recebiam cloridrato de amitriptilina mudaram seu tratamento imediatamente para protriptilina ou vice-versa.

Guanetidina: a amitriptilina pode bloquear a ação anti-hipertensiva da guanetidina ou de compostos de ação similar.

Agentes Anticolinérgicos/Simpatomiméticos: quando a amitriptilina é administrada concomitantemente com agentes anticolinérgicos ou simpatomiméticos, incluindo epinefrina combinada com anestésico local, são necessários supervisão próxima e cuidadoso ajuste na posologia. Pode ocorrer íleo paralítico em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos em combinação com medicamentos anticolinérgicos.

Depressores do Sistema Nervoso Central: a amitriptilina pode aumentar a resposta ao álcool e os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC. É aconselhável precaução se o paciente receber concomitantemente grande dose de etclorvinol, haja vista que foi relatado delírio transitório em pacientes que foram tratados com 1 g de etclorvinol e 75-150 mg de amitriptilina.

Dissulfiram: foi relatado delírio após administração concomitante de amitriptilina e dissulfiram.

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

Analgésicos: os antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de tontura em pacientes que recebem tramadol.

Medicamento Metabolizado pelo Citocromo P450 2D6: o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com fármacos que podem inibir o citocromo P450 2D6 (por exemplo: quinidina, cimetidina) e aquelas que são substratos para P450 2D6 (vários outros antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos Tipo 1C propafenona e flecainida) pode requerer doses mais baixas que a normalmente prescrita para qualquer antidepressivo tricíclico ou outro medicamento. Sempre que uma dessas outras medicações é retirada da terapia combinada, pode ser necessário o aumento da dose do antidepressivo tricíclico. Apesar de todos os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs), tais como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina inibirem o citocromo P450 2D6, o grau de inibição pode variar.

Síndrome serotoninérgica: a "síndrome serotoninérgica" (alterações de cognição, comportamento, função do sistema nervoso autônomo e atividade neuromuscular) foi relatada quando a amitriptilina foi administrada concomitantemente com outras substâncias que aumentam a serotonina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

Características físicas e organolépticas:
Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, biconvexo, sulcado, de cor amarela.
Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sulcado com logotipo, de cor laranja.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Considerações posológicas: deve-se administrar uma dose baixa no início do tratamento e aumentá-la gradualmente, observando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer indício de intolerância.

Fls 8917
Proc. Nº 023/2023
Ass

Depressão
Dose Inicial para Adultos em Ambulatório: 75 mg/dia em doses fracionadas podendo ser aumentada até 150 mg/dia. Os aumentos são feitos, de preferência, nas doses do início da noite e/ou na hora de deitar. O efeito sedativo é, em geral, manifestado rapidamente e a atividade antidepressiva aparece dentro de 3 a 4 dias, podendo levar até 30 dias para desenvolver-se totalmente. Um método alternativo pode ser o de iniciar o tratamento com 50 a 100 mg à noite, ao deitar-se, podendo, esta dose, ser aumentada de 25 a 50 mg por noite até 150 mg/dia.

Dose de Manutenção para Adultos em Ambulatório: 50 a 100 mg/dia, de preferência à noite em uma única dose diária. Alcançada a melhora, reduzir até a mínima dose necessária. É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.

Dose para Pacientes Hospitalizados: início de 100 mg/dia, gradualmente aumentados segundo a necessidade até 200 mg/dia. Alguns pacientes necessitam de 300 mg/dia.

Dose para Adolescentes e Idosos: Estes grupos de pacientes geralmente apresentam tolerância reduzida aos antidepressivos tricíclicos e, por isso, doses de 10 a 50 mg diárias de amitriptilina podem ser mais adequadas, administradas de forma fracionada ou em dose única diária, preferencialmente ao dormir. Metade da dose usual de manutenção geralmente é suficiente.

Uso em crianças: em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna
Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 aos e doses de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

Níveis Plasmáticos
Em virtude da ampla variação na absorção e na distribuição dos antidepressivos tricíclicos nos líquidos orgânicos, é difícil correlacionar diretamente os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico. Entretanto, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser útil na identificação de pacientes que apresentam efeitos tóxicos e podem ter níveis excessivamente altos, ou nos pacientes em que se suspeita falta de absorção ou não adesão ao tratamento. Os ajustes posológicos devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do paciente e não com base nos níveis plasmáticos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇOES ADVERSAS

Reação rara (>1/10.000 e <1.000): hepatotoxicidade, icterícia, síndrome serotoninérgica (relatada em associação com fármacos).
Reação muito rara (<1/10.000): cardiomiopatia, síndrome neuroléptica maligna (relatados após aumento da dose de amitriptilina).
Reações adversas com frequências desconhecidas com amitriptilina: Aumento de peso, cardiomiopatia congestiva, agranulocitose, trombocitopenia, discinesia facial buco-maxilo-lingual associada a movimentos atetóticos grosseiros, parestesia, impotência, hepatite, alteração da função hepática, falência hepática, reação de hipersensibilidade, câibra, disfunção ejaculatória, eosinofilia pulmonar, tolerância ao fármaco, arritmia, taquicardia sinusal, anormalidades no ECG – eletrocardiograma, xerostomia, confusão, distúrbio de concentração, cefaleia, sonolência, visão borrada, distúrbio de acomodação, oftalmoplegia, aumento da pressão intraocular, comportamento agressivo (crianças e adultos), delírio (níveis alto de amitriptilina), fratura óssea, fratura óssea não vertebral, fratura de quadril, redução da memória, mioclonia, distúrbios da fala – bloqueio e abstinência (sintomas de retirada náuseas, cefaleia, mal-estar, apneia do sono).
Reações adversas com frequências desconhecidas relatadas com antidepressivos tricíclicos: Icterícia, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, rash cutâneo, urticária, edema do testículo, ginecomastia (em homens), aumento das mamas (em mulheres), galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, aumento da transpiração, obstipação, cáries dentárias (em crianças com enurese), íleo paralítico, náuseas, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, sabor peculiar, diarreia, escurecimento da língua, refluxo gastroensifágico à

Fls 8918
Proc. N° 023/2023
ASS

redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, AVC (acidente vascular cerebral), tontura, convulsão, disfunção sexual, edema testicular, aumento ou diminuição da libido, morte súbita cardíaca, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão (adultos e crianças podem apresentar agravamento clínico da depressão durante as fases iniciais de tratamento e em qualquer mudança de dose), hipomania, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio e exacerbação de insuficiência cardíaca.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer mortes por superdose com essa classe medicamentosa. A ingestão de mais de uma medicação (incluindo álcool) é comum em superdose deliberada de antidepressivo tricíclico. Como o tratamento da superdose é complexo e variado, é recomendado que o médico contate um centro de controle toxicológico para obter informação atualizada sobre o tratamento mais adequado. Os sinais e sintomas de toxicidade desenvolvem-se rapidamente depois da superdose com um antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário monitoramento hospitalar o mais rápido possível.

Manifestações

As manifestações críticas de superdose incluem: arritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, inclusive coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou na duração do segmento QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade do antidepressivo tricíclico. Outros sinais de superdose podem incluir: confusão, distúrbio de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia ou hiperpirexia.

Conduta

Geral

Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja a via respiratória do paciente, estabeleça um acesso intravenoso e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e tonturas. Se ocorrerem sinais de toxicidade durante esse período, é necessário estender o monitoramento. Foram relatados casos de pacientes que sucumbem a arritmias fatais tardiamente após a superdose. Esses pacientes apresentaram evidência clínica de envenenamento significativo antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrintestinal inadequada. O monitoramento do nível plasmático da medicação não deve determinar a conduta do tratamento do paciente.

Descontaminação Gastrintestinal

Todos os pacientes com suspeita de superdose de antidepressivo tricíclico devem ser submetidos a descontaminação gastrintestinal, que deve incluir grande volume de lavagem gástrica, seguido por carvão ativado. Se a consciência for alterada, a via respiratória deve ser protegida antes da lavagem. A êmese é contraindicada.

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq$ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO_2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).

Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

SNC

Em pacientes com depressão do SNC, entubação precoce é aconselhável em razão do potencial para deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se estes forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco de vida que foram indiferentes a outras terapias, e somente deve ser administrada após consulta criteriosa a um centro de controle de toxicologia.

Acompanhamento Psiquiátrico

Fls 8919
Proc. Nº 023/2023
Ass

Considerando que a superdose é frequentemente premeditada, os pacientes podem tentar suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser conveniente.

Conduta Pediátrica
Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico contate um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico.
Em caso 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 1.0298.0225
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 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

AR_0225_02

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
01/04/2020	0982122/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
19/10/2017	2128042/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** I – Identificação do medicamento 2.Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? **VPS** I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8920
Proc. Nº 0123/2023
Ass

03/02/2017	0186474/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
28/12/2016	2661856/16-7	10450 – SIMILAR – 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? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8921
Proc. Nº 023/2023
Ass

24/06/2014	0492692/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8922
Proc. Nº 023/2023
Ass

SUPERA

Fls 8923
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

SUPERA

Fls 8924
Proc. Nº 023/2023
Ass

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
25 mg e 75 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagem contendo 20, 30 e 60 comprimidos

Comprimidos revestidos de 75 mg
Embalagem contendo 20 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)
USO ADULTO (75mg)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril 25 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 25 mg
(Cada comprimido de 25 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 22,096 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N. 10, corante alumínio laka amarelo N.6, corante alumínio laka azul N.2, macrogol 6000.

Cada comprimido revestido de Amytril 75 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 75 mg
(Cada comprimido de 75 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 66,288 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N.6, macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.
Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].

1. Mishra PC et cols. Therapeutic trial of amitryptiline in the treatment of nocturnal enuresis – a controlled study. Indian Pediatrics 1980; 17 (3): 279-85

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p < 0,001$) [2].

Fls 8925
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. Lines DR. A double-blind trial of amitryptiline in enuretic children. The Medical Journal of Australia 1968; 2 (7): 307-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] cicloheptenо-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

Farmacologia

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotonérgicos. Farmacologicamente, essa atividade pode potencializar ou prolongar a atividade neural, uma vez que a recaptação dessas aminas biogênicas é fisiologicamente importante para suprir suas ações transmissoras. Alguns acreditam que essa interferência na recaptação da norepinefrina e/ou serotonina é a base da atividade antidepressiva da amitriptilina.

Farmacocinética

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral.

Metabolismo

A amitriptilina sofre intenso metabolismo de primeira passagem, e é desmetilada no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, E CYP2D6), em seu metabólito primário, nortriptilina. Outras vias de metabolização da amitriptilina incluem a hidroxilação pela CYP2D6 e a N-oxidação; a nortriptilina segue vias similares. A amitriptilina é excretada na urina, principalmente sob a forma de seus metabólitos, livres ou em forma conjugada. A amitriptilina e a nortriptilina são amplamente distribuídas por todo o corpo e são extensivamente ligadas às proteínas do plasma e teciduais. A variação da meia-vida de eliminação da amitriptilina foi estimada em cerca de 9 a 25 horas, que pode ser consideravelmente estendida em caso de superdose. As concentrações plasmáticas de amitriptilina e nortriptilina podem variar amplamente entre os indivíduos e nenhuma correlação simples com uma resposta terapêutica foi estabelecida.

Eliminação

Em torno de 50 a 66% do medicamento é excretado na urina dentro de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos. Uma pequena quantidade de fármaco não alterado é excretado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.
Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.
Gravidez - Categoria de risco C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.

Fls 8926
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.
Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso em pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.
A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

Doenças Cardiovasculares
Os pacientes com distúrbios cardiovasculares devem ser observados atentamente. Os antidepressivos tricíclicos (inclusive o cloridrato de amitriptilina) têm mostrado produzir arritmia, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução, particularmente quando ministrados em doses altas. Têm sido relatados infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com medicamentos desta classe.

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.

Fls 8927
Proc. Nº 023/2023
Ass

É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central
A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.
Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranóides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogénicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos), produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas; portanto, ao administrar a medicação as pacientes grávidas ou mulheres que podem engravidar, os possíveis benefícios devem ser confrontados contra os eventuais riscos para a mãe e a criança.

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

Amamentação
A amitriptilina é excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

Uso em Idosos
Em geral, recomendam-se as posologias mais baixas para estes pacientes por serem especialmente sensíveis aos efeitos adversos do fármaco. Para adolescentes e pacientes idosos que podem não tolerar doses mais altas, 50 mg por dia podem ser satisfatórios. A dose diária necessária pode ser administrada em doses divididas ou como uma única dose.

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas

Fls 8928
Proc. Nº 023/2023
Ass

O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros Antidepressivos: a potência de Amytril® é tal que a adição de outros medicamentos antidepressivos ao seu esquema geralmente não resulta qualquer benefício terapêutico adicional; ao contrário, têm sido relatadas reações indesejáveis após o uso combinado de antidepressivos com outros mecanismos de ação. Consequentemente, o uso combinado de cloridrato de amitriptilina com outros antidepressivos deve ser realizado somente com o devido reconhecimento da possibilidade de potencialização e com amplos conhecimentos acerca da farmacologia desses medicamentos. Não há indícios de eventos adversos quando os pacientes que recebiam cloridrato de amitriptilina mudaram seu tratamento imediatamente para protriptilina ou vice-versa.

Guanetidina: a amitriptilina pode bloquear a ação anti-hipertensiva da guanetidina ou de compostos de ação similar.

Agentes Anticolinérgicos/Simpatomiméticos: quando a amitriptilina é administrada concomitantemente com agentes anticolinérgicos ou simpatomiméticos, incluindo epinefrina combinada com anestésico local, são necessários supervisão próxima e cuidadoso ajuste na posologia. Pode ocorrer íleo paralítico em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos em combinação com medicamentos anticolinérgicos.

Depressores do Sistema Nervoso Central: a amitriptilina pode aumentar a resposta ao álcool e os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC. É aconselhável precaução se o paciente receber concomitantemente grande dose de etclorvinol, haja vista que foi relatado delírio transitório em pacientes que foram tratados com 1 g de etclorvinol e 75-150 mg de amitriptilina.

Dissulfiram: foi relatado delírio após administração concomitante de amitriptilina e dissulfiram.

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

Analgésicos: os antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de tontura em pacientes que recebem tramadol.

Medicamento Metabolizado pelo Citocromo P450 2D6: o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com fármacos que podem inibir o citocromo P450 2D6 (por exemplo: quinidina, cimetidina) e aquelas que são substratos para P450 2D6 (vários outros antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos Tipo 1C propafenona e flecainida) pode requerer doses mais baixas que a normalmente prescrita para qualquer antidepressivo tricíclico ou outro medicamento. Sempre que uma dessas outras medicações é retirada da terapia combinada, pode ser necessário o aumento da dose do antidepressivo tricíclico. Apesar de todos os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs), tais como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina inibirem o citocromo P450 2D6, o grau de inibição pode variar.

Síndrome serotoninérgica: a "síndrome serotoninérgica" (alterações de cognição, comportamento, função do sistema nervoso autônomo e atividade neuromuscular) foi relatada quando a amitriptilina foi administrada concomitantemente com outras substâncias que aumentam a serotonina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

Características físicas e organolépticas:
Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, biconvexo, sulcado, de cor amarela.
Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sulcado com logotipo, de cor laranja.

Fls 8929
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Considerações posológicas: deve-se administrar uma dose baixa no início do tratamento e aumentá-la gradualmente, observando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer indício de intolerância.

Depressão
Dose Inicial para Adultos em Ambulatório: 75 mg/dia em doses fracionadas podendo ser aumentada até 150 mg/dia. Os aumentos são feitos, de preferência, nas doses do início da noite e/ou na hora de deitar. O efeito sedativo é, em geral, manifestado rapidamente e a atividade antidepressiva aparece dentro de 3 a 4 dias, podendo levar até 30 dias para desenvolver-se totalmente. Um método alternativo pode ser o de iniciar o tratamento com 50 a 100 mg à noite, ao deitar-se, podendo, esta dose, ser aumentada de 25 a 50 mg por noite até 150 mg/dia.

Dose de Manutenção para Adultos em Ambulatório: 50 a 100 mg/dia, de preferência à noite em uma única dose diária. Alcançada a melhora, reduzir até a mínima dose necessária. É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.

Dose para Pacientes Hospitalizados: início de 100 mg/dia, gradualmente aumentados segundo a necessidade até 200 mg/dia. Alguns pacientes necessitam de 300 mg/dia.

Dose para Adolescentes e Idosos: Estes grupos de pacientes geralmente apresentam tolerância reduzida aos antidepressivos tricíclicos e, por isso, doses de 10 a 50 mg diárias de amitriptilina podem ser mais adequadas, administradas de forma fracionada ou em dose única diária, preferencialmente ao dormir. Metade da dose usual de manutenção geralmente é suficiente.

Uso em crianças: em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna
Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 aos e doses de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

Níveis Plasmáticos
Em virtude da ampla variação na absorção e na distribuição dos antidepressivos tricíclicos nos líquidos orgânicos, é difícil correlacionar diretamente os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico. Entretanto, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser útil na identificação de pacientes que apresentam efeitos tóxicos e podem ter níveis excessivamente altos, ou nos pacientes em que se suspeita falta de absorção ou não adesão ao tratamento. Os ajustes posológicos devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do paciente e não com base nos níveis plasmáticos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇOES ADVERSAS
Reação rara (>1/10.000 e <1.000): hepatotoxicidade, icterícia, síndrome serotoninérgica (relatada em associação com fármacos).
Reação muito rara (<1/10.000): cardiomiopatia, síndrome neuroléptica maligna (relatados após aumento da dose de amitriptilina).
Reações adversas com frequências desconhecidas com amitriptilina: Aumento de peso, cardiomiopatia congestiva, agranulocitose, trombocitopenia, discinesia facial buco-maxilo-lingual associada a movimentos atetóticos grosseiros, parestesia, impotência, hepatite, alteração da função hepática, falência hepática, reação de hipersensibilidade, câibra, disfunção ejaculatória, eosinofilia pulmonar, tolerância ao fármaco, arritmia, taquicardia sinusal, anormalidades no ECG – eletrocardiograma, xerostomia, confusão, distúrbio de concentração, cefaleia, sonolência, visão borrada, distúrbio de acomodação, oftalmoplegia, aumento da pressão intraocular, comportamento agressivo (crianças e adultos), delírio (níveis alto de amitriptilina), fratura óssea, fratura óssea não vertebral, fratura de

Fls 8930
Proc. Nº 023/2023
Ass.

quadril, redução da memória, mioclonia, distúrbios da fala – bloqueio e abstinência (sintomas de retirada: náusea, cefaleia, mal-estar, apneia do sono).

Reações adversas com frequências desconhecidas relatadas com antidepressivos tricíclicos: Icterícia, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, rash cutâneo, urticária, edema do testículo, ginecomastia (em homens), aumento das mamas (em mulheres), galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, aumento da transpiração, obstipação, cáries dentárias (em crianças com enurese), íleo paralítico, náuseas, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, sabor peculiar, diarreia, escurecimento da língua, refluxo gastroensifágico à redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, AVC (acidente vascular cerebral), tontura, convulsão, disfunção sexual, edema testicular, aumento ou diminuição da libido, morte súbita cardíaca, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão (adultos e crianças podem apresentar agravamento clínico da depressão durante as fases iniciais de tratamento e em qualquer mudança de dose), hipomania, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio e exacerbação de insuficiência cardíaca.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer mortes por superdose com essa classe medicamentosa. A ingestão de mais de uma medicação (incluindo álcool) é comum em superdose deliberada de antidepressivo tricíclico. Como o tratamento da superdose é complexo e variado, é recomendado que o médico contate um centro de controle toxicológico para obter informação atualizada sobre o tratamento mais adequado. Os sinais e sintomas de toxicidade desenvolvem-se rapidamente depois da superdose com um antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário monitoramento hospitalar o mais rápido possível.

Manifestações

As manifestações críticas de superdose incluem: arritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, inclusive coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou na duração do segmento QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade do antidepressivo tricíclico. Outros sinais de superdose podem incluir: confusão, distúrbio de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia ou hiperpirexia.

Conduta

Geral

Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja a via respiratória do paciente, estabeleça um acesso intravenoso e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e tonturas. Se ocorrerem sinais de toxicidade durante esse período, é necessário estender o monitoramento. Foram relatados casos de pacientes que sucumbem a arritmias fatais tardiamente após a superdose. Esses pacientes apresentaram evidência clínica de envenenamento significativo antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrintestinal inadequada. O monitoramento do nível plasmático da medicação não deve determinar a conduta do tratamento do paciente.

Descontaminação Gastrintestinal

Todos os pacientes com suspeita de superdose de antidepressivo tricíclico devem ser submetidos a descontaminação gastrintestinal, que deve incluir grande volume de lavagem gástrica, seguido por carvão ativado. Se a consciência for alterada, a via respiratória deve ser protegida antes da lavagem. A êmese é contraindicada.

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq$ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO_2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).

Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

SUPERA

Fls 8931
Proc. Nº 023/2023
Ass

SNC
Em pacientes com depressão do SNC, entubação precoce é aconselhável em razão do potencial para deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se estes forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco de vida que foram indiferentes a outras terapias, e somente deve ser administrada após consulta criteriosa a um centro de controle de toxicologia.

Acompanhamento Psiquiátrico
Considerando que a superdose é frequentemente premeditada, os pacientes podem tentar suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser conveniente.

Conduta Pediátrica
Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico contate um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico.
Em caso 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 1.0298.0225
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 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Comercializado por:
SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.
Pouso Alegre – MG

SAC
supera.atende@superarx.com.br
0800-708-1818

AR_0225_02

SUPERA

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
08/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
01/04/2020	0982122/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** III- Dizeres Legais **VPS** III- Dizeres Legais 9. Reações Adversas (VigiMed)	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
19/10/2017	2128042/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** I – Identificação do medicamento 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6.Como devo usar este medicamento **VPS** I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8932
Proc. Nº 023/2023
Ass

SUPERA

03/02/2017	0186474/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
28/12/2016	2661856/16-7	10450 – SIMILAR – 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? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
24/06/2014	0492692/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

PROC. Nº 023/2023
Fls 8933

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8934
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8935
Proc. Nº 023/2023
Ass

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
25 mg e 75 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagem contendo 200 comprimidos revestidos.

Comprimidos revestidos de 75 mg
Embalagem contendo 200 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)
USO ADULTO (75mg)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril 25 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 25 mg
(Cada comprimido de 25 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 22,096 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N. 10, corante alumínio laka amarelo N.6, corante alumínio laka azul N.2, macrogol 6000.

Cada comprimido revestido de Amytril 75 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 75 mg
(Cada comprimido de 75 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 66,288 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N.6, macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.
Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].

1. Mishra PC et cols. Therapeutic trial of amitryptiline in the treatment of nocturnal enuresis – a controlled study. Indian Pediatrics 1980; 17 (3): 279-85

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em

Fls 8936
Proc. Nº 023/2023
Ass

número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p< 0,001$) [2].

2. Lines DR. A double-blind trial of amitryptiline in enuretic children. The Medical Journal of Australia 1968; 2 (7): 307-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] cicloheptено-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

Farmacologia

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotonérgicos. Farmacologicamente, essa atividade pode potencializar ou prolongar a atividade neural, uma vez que a recaptação dessas aminas biogênicas é fisiologicamente importante para suprir suas ações transmissoras. Alguns acreditam que essa interferência na recaptação da norepinefrina e/ou serotonina é a base da atividade antidepressiva da amitriptilina.

Farmacocinética

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral.

Metabolismo

A amitriptilina sofre intenso metabolismo de primeira passagem, e é desmetilada no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, E CYP2D6), em seu metabólito primário, nortriptilina. Outras vias de metabolização da amitriptilina incluem a hidroxilação pela CYP2D6 e a N-oxidação; a nortriptilina segue vias similares. A amitriptilina é excretada na urina, principalmente sob a forma de seus metabólitos, livres ou em forma conjugada. A amitriptilina e a nortriptilina são amplamente distribuídas por todo o corpo e são extensivamente ligadas às proteínas do plasma e teciduais. A variação da meia-vida de eliminação da amitriptilina foi estimada em cerca de 9 a 25 horas, que pode ser consideravelmente estendida em caso de superdose. As concentrações plasmáticas de amitriptilina e nortriptilina podem variar amplamente entre os indivíduos e nenhuma correlação simples com uma resposta terapêutica foi estabelecida.

Eliminação

Em torno de 50 a 66% do medicamento é excretado na urina dentro de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos. Uma pequena quantidade de fármaco não alterado é excretado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.

Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

Gravidez - Categoria de risco C

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

Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.

Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.

Fls 8937
Proc. Nº 023/2023
Ass

Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso em pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.
A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

Doenças Cardiovasculares
Os pacientes com distúrbios cardiovasculares devem ser observados atentamente. Os antidepressivos tricíclicos (inclusive o cloridrato de amitriptilina) têm mostrado produzir arritmia, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução, particularmente quando ministrados em doses altas. Têm sido relatados infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com medicamentos desta classe.

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.
É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central

Fls 8938
Proc. Nº 023/2023
Ass

A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.
Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranóides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogénicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos), produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas; portanto, ao administrar a medicação as pacientes grávidas ou mulheres que podem engravidar, os possíveis benefícios devem ser confrontados contra os eventuais riscos para a mãe e a criança.

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

Amamentação
A amitriptilina é excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

Uso em Idosos
Em geral, recomendam-se as posologias mais baixas para estes pacientes por serem especialmente sensíveis aos efeitos adversos do fármaco. Para adolescentes e pacientes idosos que podem não tolerar doses mais altas, 50 mg por dia podem ser satisfatórios. A dose diária necessária pode ser administrada em doses divididas ou como uma única dose.

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas
O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.

Este medicamento contém LACTOSE.

Fls 8939
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros Antidepressivos: a potência de Amytril® é tal que a adição de outros medicamentos antidepressivos ao seu esquema geralmente não resulta qualquer benefício terapêutico adicional; ao contrário, têm sido relatadas reações indesejáveis após o uso combinado de antidepressivos com outros mecanismos de ação. Consequentemente, o uso combinado de cloridrato de amitriptilina com outros antidepressivos deve ser realizado somente com o devido reconhecimento da possibilidade de potencialização e com amplos conhecimentos acerca da farmacologia desses medicamentos. Não há indícios de eventos adversos quando os pacientes que recebiam cloridrato de amitriptilina mudaram seu tratamento imediatamente para protriptilina ou vice-versa.

Guanetidina: a amitriptilina pode bloquear a ação anti-hipertensiva da guanetidina ou de compostos de ação similar.

Agentes Anticolinérgicos/Simpatomiméticos: quando a amitriptilina é administrada concomitantemente com agentes anticolinérgicos ou simpatomiméticos, incluindo epinefrina combinada com anestésico local, são necessários supervisão próxima e cuidadoso ajuste na posologia. Pode ocorrer íleo paralítico em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos em combinação com medicamentos anticolinérgicos.

Depressores do Sistema Nervoso Central: a amitriptilina pode aumentar a resposta ao álcool e os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC. É aconselhável precaução se o paciente receber concomitantemente grande dose de etclorvinol, haja vista que foi relatado delírio transitório em pacientes que foram tratados com 1 g de etclorvinol e 75-150 mg de amitriptilina.

Dissulfiram: foi relatado delírio após administração concomitante de amitriptilina e dissulfiram.

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

Analgésicos: os antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de tontura em pacientes que recebem tramadol.

Medicamento Metabolizado pelo Citocromo P450 2D6: o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com fármacos que podem inibir o citocromo P450 2D6 (por exemplo: quinidina, cimetidina) e aquelas que são substratos para P450 2D6 (vários outros antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos Tipo 1C propafenona e flecainida) pode requerer doses mais baixas que a normalmente prescrita para qualquer antidepressivo tricíclico ou outro medicamento. Sempre que uma dessas outras medicações é retirada da terapia combinada, pode ser necessário o aumento da dose do antidepressivo tricíclico. Apesar de todos os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs), tais como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina inibirem o citocromo P450 2D6, o grau de inibição pode variar.

Síndrome serotoninérgica: a "síndrome serotoninérgica" (alterações de cognição, comportamento, função do sistema nervoso autônomo e atividade neuromuscular) foi relatada quando a amitriptilina foi administrada concomitantemente com outras substâncias que aumentam a serotonina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

Características físicas e organolépticas:
Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, biconvexo, sulcado, de cor amarela.
Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sulcado com logotipo, de cor laranja.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Considerações posológicas: deve-se administrar uma dose baixa no início do tratamento e aumentá-la gradualmente, observando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer indício de intolerância.

Fls 8940
Proc. Nº 023/2023
Ass

Depressão
Dose Inicial para Adultos em Ambulatório: 75 mg/dia em doses fracionadas podendo ser aumentada até 150 mg/dia. Os aumentos são feitos, de preferência, nas doses do início da noite e/ou na hora de deitar. O efeito sedativo é, em geral, manifestado rapidamente e a atividade antidepressiva aparece dentro de 3 a 4 dias, podendo levar até 30 dias para desenvolver-se totalmente. Um método alternativo pode ser o de iniciar o tratamento com 50 a 100 mg à noite, ao deitar-se, podendo, esta dose, ser aumentada de 25 a 50 mg por noite até 150 mg/dia.

Dose de Manutenção para Adultos em Ambulatório: 50 a 100 mg/dia, de preferência à noite em uma única dose diária. Alcançada a melhora, reduzir até a mínima dose necessária. É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.

Dose para Pacientes Hospitalizados: início de 100 mg/dia, gradualmente aumentados segundo a necessidade até 200 mg/dia. Alguns pacientes necessitam de 300 mg/dia.

Dose para Adolescentes e Idosos: Estes grupos de pacientes geralmente apresentam tolerância reduzida aos antidepressivos tricíclicos e, por isso, doses de 10 a 50 mg diárias de amitriptilina podem ser mais adequadas, administradas de forma fracionada ou em dose única diária, preferencialmente ao dormir. Metade da dose usual de manutenção geralmente é suficiente.

Uso em crianças: em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna
Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 aos e doses de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

Níveis Plasmáticos
Em virtude da ampla variação na absorção e na distribuição dos antidepressivos tricíclicos nos líquidos orgânicos, é difícil correlacionar diretamente os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico. Entretanto, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser útil na identificação de pacientes que apresentam efeitos tóxicos e podem ter níveis excessivamente altos, ou nos pacientes em que se suspeita falta de absorção ou não adesão ao tratamento. Os ajustes posológicos devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do paciente e não com base nos níveis plasmáticos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇOES ADVERSAS

Reação rara (>1/10.000 e <1.000): hepatotoxicidade, icterícia, síndrome serotoninérgica (relatada em associação com fármacos).
Reação muito rara (<1/10.000): cardiomiopatia, síndrome neuroléptica maligna (relatados após aumento da dose de amitriptilina).
Reações adversas com frequências desconhecidas com amitriptilina: Aumento de peso, cardiomiopatia congestiva, agranulocitose, trombocitopenia, discinesia facial buco-maxilo-lingual associada a movimentos atetóticos grosseiros, parestesia, impotência, hepatite, alteração da função hepática, falência hepática, reação de hipersensibilidade, câibra, disfunção ejaculatória, eosinofilia pulmonar, tolerância ao fármaco, arritmia, taquicardia sinusal, anormalidades no ECG – eletrocardiograma, xerostomia, confusão, distúrbio de concentração, cefaleia, sonolência, visão borrada, distúrbio de acomodação, oftalmoplegia, aumento da pressão intraocular, comportamento agressivo (crianças e adultos), delírio (níveis alto de amitriptilina), fratura óssea, fratura óssea não vertebral, fratura de quadril, redução da memória, mioclonia, distúrbios da fala – bloqueio e abstinência (sintomas de retirada náuseas, cefaleia, mal-estar, apneia do sono).
Reações adversas com frequências desconhecidas relatadas com antidepressivos tricíclicos: Icterícia, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, rash cutâneo, urticária, edema do testículo, ginecomastia (em homens), aumento das mamas (em mulheres), galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, aumento da transpiração, obstipação, cáries dentárias (em crianças com enurese), íleo paralítico, náuseas, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, sabor peculiar, diarreia, escurecimento da língua, refluxo gastroensifágico à

Fls 8941
Proc. Nº 023/2023
Ass VC

redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, AVC (acidente vascular cerebral), tontura, convulsão, disfunção sexual, edema testicular, aumento ou diminuição da libido, morte súbita cardíaca, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão (adultos e crianças podem apresentar agravamento clínico da depressão durante as fases iniciais de tratamento e em qualquer mudança de dose), hipomania, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio e exacerbação de insuficiência cardíaca.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer mortes por superdose com essa classe medicamentosa. A ingestão de mais de uma medicação (incluindo álcool) é comum em superdose deliberada de antidepressivo tricíclico. Como o tratamento da superdose é complexo e variado, é recomendado que o médico contate um centro de controle toxicológico para obter informação atualizada sobre o tratamento mais adequado. Os sinais e sintomas de toxicidade desenvolvem-se rapidamente depois da superdose com um antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário monitoramento hospitalar o mais rápido possível.

Manifestações

As manifestações críticas de superdose incluem: arritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, inclusive coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou na duração do segmento QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade do antidepressivo tricíclico. Outros sinais de superdose podem incluir: confusão, distúrbio de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia ou hiperpirexia.

Conduta

Geral

Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja a via respiratória do paciente, estabeleça um acesso intravenoso e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e tonturas. Se ocorrerem sinais de toxicidade durante esse período, é necessário estender o monitoramento. Foram relatados casos de pacientes que sucumbem a arritmias fatais tardiamente após a superdose. Esses pacientes apresentaram evidência clínica de envenenamento significativo antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrintestinal inadequada. O monitoramento do nível plasmático da medicação não deve determinar a conduta do tratamento do paciente.

Descontaminação Gastrintestinal

Todos os pacientes com suspeita de superdose de antidepressivo tricíclico devem ser submetidos a descontaminação gastrintestinal, que deve incluir grande volume de lavagem gástrica, seguido por carvão ativado. Se a consciência for alterada, a via respiratória deve ser protegida antes da lavagem. A êmese é contraindicada.

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq$ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO_2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).

Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

SNC

Em pacientes com depressão do SNC, entubação precoce é aconselhável em razão do potencial para deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se estes forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco de vida que foram indiferentes a outras terapias, e somente deve ser administrada após consulta criteriosa a um centro de controle de toxicologia.

Acompanhamento Psiquiátrico

Fls 8942
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Considerando que a superdose é frequentemente premeditada, os pacientes podem tentar suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser conveniente.

Conduta Pediátrica
Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico contate um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico.
Em caso 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 1.0298.0225
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 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918



AR_0225_02

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

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	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
01/04/2020	0982122/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
19/10/2017	2128042/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** I – Identificação do medicamento 2.Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? **VPS** I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls. 8943
Proc. Nº 023/2023
Ass.

03/02/2017	0186474/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
28/12/2016	2661856/16-7	10450 – SIMILAR – 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? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8944
Proc. Nº 023/2023
Ass

24/06/2014	0492692/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8945
Proc. Nº 023/2023
Ass

SUPERA

Fls 8946
Proc. Nº 023/2023
Ass

Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

SUPERA

Fls 8947
Proc. Nº 023/2023
Ass

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
25 mg e 75 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagem contendo 20, 30 e 60 comprimidos

Comprimidos revestidos de 75 mg
Embalagem contendo 20 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)
USO ADULTO (75mg)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril 25 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 25 mg
(Cada comprimido de 25 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 22,096 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N. 10, corante alumínio laka amarelo N.6, corante alumínio laka azul N.2, macrogol 6000.

Cada comprimido revestido de Amytril 75 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 75 mg
(Cada comprimido de 75 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 66,288 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N.6, macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.
Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].

1. Mishra PC et cols. Therapeutic trial of amitryptiline in the treatment of nocturnal enuresis – a controlled study. Indian Pediatrics 1980; 17 (3): 279-85

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p < 0,001$) [2].

Fls 8948
Proc. Nº 023/2023
Ass

2. Lines DR. A double-blind trial of amitryptiline in enuretic children. The Medical Journal of Australia 1968; 2 (7): 307-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] cicloheptenо-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

Farmacologia

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotonérgicos. Farmacologicamente, essa atividade pode potencializar ou prolongar a atividade neural, uma vez que a recaptação dessas aminas biogênicas é fisiologicamente importante para suprir suas ações transmissoras. Alguns acreditam que essa interferência na recaptação da norepinefrina e/ou serotonina é a base da atividade antidepressiva da amitriptilina.

Farmacocinética

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral.

Metabolismo

A amitriptilina sofre intenso metabolismo de primeira passagem, e é desmetilada no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, E CYP2D6), em seu metabólito primário, nortriptilina. Outras vias de metabolização da amitriptilina incluem a hidroxilação pela CYP2D6 e a N-oxidação; a nortriptilina segue vias similares. A amitriptilina é excretada na urina, principalmente sob a forma de seus metabólitos, livres ou em forma conjugada. A amitriptilina e a nortriptilina são amplamente distribuídas por todo o corpo e são extensivamente ligadas às proteínas do plasma e teciduais. A variação da meia-vida de eliminação da amitriptilina foi estimada em cerca de 9 a 25 horas, que pode ser consideravelmente estendida em caso de superdose. As concentrações plasmáticas de amitriptilina e nortriptilina podem variar amplamente entre os indivíduos e nenhuma correlação simples com uma resposta terapêutica foi estabelecida.

Eliminação

Em torno de 50 a 66% do medicamento é excretado na urina dentro de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos. Uma pequena quantidade de fármaco não alterado é excretado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.
Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.
Gravidez - Categoria de risco C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.

Fls 8949
Proc. Nº 023/2023
Ass

Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.
Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso em pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.
A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

Doenças Cardiovasculares
Os pacientes com distúrbios cardiovasculares devem ser observados atentamente. Os antidepressivos tricíclicos (inclusive o cloridrato de amitriptilina) têm mostrado produzir arritmia, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução, particularmente quando ministrados em doses altas. Têm sido relatados infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com medicamentos desta classe.

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.

Fls 8950
Proc. Nº 023/2023
Ass

É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central
A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.
Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranóides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogénicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos), produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas; portanto, ao administrar a medicação as pacientes grávidas ou mulheres que podem engravidar, os possíveis benefícios devem ser confrontados contra os eventuais riscos para a mãe e a criança.

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

Amamentação
A amitriptilina é excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

Uso em Idosos
Em geral, recomendam-se as posologias mais baixas para estes pacientes por serem especialmente sensíveis aos efeitos adversos do fármaco. Para adolescentes e pacientes idosos que podem não tolerar doses mais altas, 50 mg por dia podem ser satisfatórios. A dose diária necessária pode ser administrada em doses divididas ou como uma única dose.

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas

Fls 8951
Proc. Nº 023/2023
Ass

O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros Antidepressivos: a potência de Amytril® é tal que a adição de outros medicamentos antidepressivos ao seu esquema geralmente não resulta qualquer benefício terapêutico adicional; ao contrário, têm sido relatadas reações indesejáveis após o uso combinado de antidepressivos com outros mecanismos de ação. Consequentemente, o uso combinado de cloridrato de amitriptilina com outros antidepressivos deve ser realizado somente com o devido reconhecimento da possibilidade de potencialização e com amplos conhecimentos acerca da farmacologia desses medicamentos. Não há indícios de eventos adversos quando os pacientes que recebiam cloridrato de amitriptilina mudaram seu tratamento imediatamente para protriptilina ou vice-versa.

Guanetidina: a amitriptilina pode bloquear a ação anti-hipertensiva da guanetidina ou de compostos de ação similar.

Agentes Anticolinérgicos/Simpatomiméticos: quando a amitriptilina é administrada concomitantemente com agentes anticolinérgicos ou simpatomiméticos, incluindo epinefrina combinada com anestésico local, são necessários supervisão próxima e cuidadoso ajuste na posologia. Pode ocorrer íleo paralítico em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos em combinação com medicamentos anticolinérgicos.

Depressores do Sistema Nervoso Central: a amitriptilina pode aumentar a resposta ao álcool e os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC. É aconselhável precaução se o paciente receber concomitantemente grande dose de etclorvinol, haja vista que foi relatado delírio transitório em pacientes que foram tratados com 1 g de etclorvinol e 75-150 mg de amitriptilina.

Dissulfiram: foi relatado delírio após administração concomitante de amitriptilina e dissulfiram.

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

Analgésicos: os antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de tontura em pacientes que recebem tramadol.

Medicamento Metabolizado pelo Citocromo P450 2D6: o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com fármacos que podem inibir o citocromo P450 2D6 (por exemplo: quinidina, cimetidina) e aquelas que são substratos para P450 2D6 (vários outros antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos Tipo 1C propafenona e flecainida) pode requerer doses mais baixas que a normalmente prescrita para qualquer antidepressivo tricíclico ou outro medicamento. Sempre que uma dessas outras medicações é retirada da terapia combinada, pode ser necessário o aumento da dose do antidepressivo tricíclico. Apesar de todos os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs), tais como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina inibirem o citocromo P450 2D6, o grau de inibição pode variar.

Síndrome serotoninérgica: a "síndrome serotoninérgica" (alterações de cognição, comportamento, função do sistema nervoso autônomo e atividade neuromuscular) foi relatada quando a amitriptilina foi administrada concomitantemente com outras substâncias que aumentam a serotonina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

Características físicas e organolépticas:
Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, biconvexo, sulcado, de cor amarela.
Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sulcado com logotipo, de cor laranja.

Fls 8952
Proc. Nº 023/2023
Ass

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Considerações posológicas: deve-se administrar uma dose baixa no início do tratamento e aumentá-la gradualmente, observando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer indício de intolerância.

Depressão
Dose Inicial para Adultos em Ambulatório: 75 mg/dia em doses fracionadas podendo ser aumentada até 150 mg/dia. Os aumentos são feitos, de preferência, nas doses do início da noite e/ou na hora de deitar. O efeito sedativo é, em geral, manifestado rapidamente e a atividade antidepressiva aparece dentro de 3 a 4 dias, podendo levar até 30 dias para desenvolver-se totalmente. Um método alternativo pode ser o de iniciar o tratamento com 50 a 100 mg à noite, ao deitar-se, podendo, esta dose, ser aumentada de 25 a 50 mg por noite até 150 mg/dia.

Dose de Manutenção para Adultos em Ambulatório: 50 a 100 mg/dia, de preferência à noite em uma única dose diária. Alcançada a melhora, reduzir até a mínima dose necessária. É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.

Dose para Pacientes Hospitalizados: início de 100 mg/dia, gradualmente aumentados segundo a necessidade até 200 mg/dia. Alguns pacientes necessitam de 300 mg/dia.

Dose para Adolescentes e Idosos: Estes grupos de pacientes geralmente apresentam tolerância reduzida aos antidepressivos tricíclicos e, por isso, doses de 10 a 50 mg diárias de amitriptilina podem ser mais adequadas, administradas de forma fracionada ou em dose única diária, preferencialmente ao dormir. Metade da dose usual de manutenção geralmente é suficiente.

Uso em crianças: em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna
Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 aos e doses de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

Níveis Plasmáticos
Em virtude da ampla variação na absorção e na distribuição dos antidepressivos tricíclicos nos líquidos orgânicos, é difícil correlacionar diretamente os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico. Entretanto, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser útil na identificação de pacientes que apresentam efeitos tóxicos e podem ter níveis excessivamente altos, ou nos pacientes em que se suspeita falta de absorção ou não adesão ao tratamento. Os ajustes posológicos devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do paciente e não com base nos níveis plasmáticos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇOES ADVERSAS
Reação rara (>1/10.000 e <1.000): hepatotoxicidade, icterícia, síndrome serotoninérgica (relatada em associação com fármacos).
Reação muito rara (<1/10.000): cardiomiopatia, síndrome neuroléptica maligna (relatados após aumento da dose de amitriptilina).
Reações adversas com frequências desconhecidas com amitriptilina: Aumento de peso, cardiomiopatia congestiva, agranulocitose, trombocitopenia, discinesia facial buco-maxilo-lingual associada a movimentos atetóticos grosseiros, parestesia, impotência, hepatite, alteração da função hepática, falência hepática, reação de hipersensibilidade, cãibra, disfunção ejaculatória, eosinofilia pulmonar, tolerância ao fármaco, arritmia, taquicardia sinusal, anormalidades no ECG – eletrocardiograma, xerostomia, confusão, distúrbio de concentração, cefaleia, sonolência, visão borrada, distúrbio de acomodação, oftalmoplegia, aumento da pressão intraocular, comportamento agressivo (crianças e adultos), delírio (níveis alto de amitriptilina), fratura óssea, fratura óssea não vertebral, fratura de

Fls 8953
Proc. Nº 023/2023
Ass

quadril, redução da memória, mioclonia, distúrbios da fala – bloqueio e abstinência (sintomas de retirada náuseas, cefaleia, mal-estar, apneia do sono).
Reações adversas com frequências desconhecidas relatadas com antidepressivos tricíclicos: Icterícia, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, rash cutâneo, urticária, edema do testículo, ginecomastia (em homens), aumento das mamas (em mulheres), galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, aumento da transpiração, obstipação, cáries dentárias (em crianças com enurese), íleo paralítico, náuseas, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, sabor peculiar, diarreia, escurecimento da língua, refluxo gastroensifágico à redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, AVC (acidente vascular cerebral), tontura, convulsão, disfunção sexual, edema testicular, aumento ou diminuição da libido, morte súbita cardíaca, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão (adultos e crianças podem apresentar agravamento clínico da depressão durante as fases iniciais de tratamento e em qualquer mudança de dose), hipomania, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio e exacerbação de insuficiência cardíaca.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer mortes por superdose com essa classe medicamentosa. A ingestão de mais de uma medicação (incluindo álcool) é comum em superdose deliberada de antidepressivo tricíclico. Como o tratamento da superdose é complexo e variado, é recomendado que o médico contate um centro de controle toxicológico para obter informação atualizada sobre o tratamento mais adequado. Os sinais e sintomas de toxicidade desenvolvem-se rapidamente depois da superdose com um antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário monitoramento hospitalar o mais rápido possível.

Manifestações

As manifestações críticas de superdose incluem: arritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, inclusive coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou na duração do segmento QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade do antidepressivo tricíclico. Outros sinais de superdose podem incluir: confusão, distúrbio de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia ou hiperpirexia.

Conduta

Geral

Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja a via respiratória do paciente, estabeleça um acesso intravenoso e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e tonturas. Se ocorrerem sinais de toxicidade durante esse período, é necessário estender o monitoramento. Foram relatados casos de pacientes que sucumbem a arritmias fatais tardiamente após a superdose. Esses pacientes apresentaram evidência clínica de envenenamento significativo antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrintestinal inadequada. O monitoramento do nível plasmático da medicação não deve determinar a conduta do tratamento do paciente.

Descontaminação Gastrintestinal

Todos os pacientes com suspeita de superdose de antidepressivo tricíclico devem ser submetidos a descontaminação gastrintestinal, que deve incluir grande volume de lavagem gástrica, seguido por carvão ativado. Se a consciência for alterada, a via respiratória deve ser protegida antes da lavagem. A êmese é contraindicada.

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq$ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO_2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).
Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

SUPERA

Fls 8954
Proc. Nº 023/2023
Ass

SNC
Em pacientes com depressão do SNC, entubação precoce é aconselhável em razão do potencial para deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se estes forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco de vida que foram indiferentes a outras terapias, e somente deve ser administrada após consulta criteriosa a um centro de controle de toxicologia.

Acompanhamento Psiquiátrico
Considerando que a superdose é frequentemente premeditada, os pacientes podem tentar suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser conveniente.

Conduta Pediátrica
Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico contate um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico.
Em caso 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 1.0298.0225
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 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Comercializado por:
SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.
Pouso Alegre – MG

SAC
supera.atende@superarx.com.br
0800-708-1818

AR_0225_02

SUPERA

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	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
01/04/2020	0982122/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** III- Dizeres Legais **VPS** III- Dizeres Legais 9. Reações Adversas (VigiMed)	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
19/10/2017	2128042/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** I – Identificação do medicamento 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6.Como devo usar este medicamento **VPS** I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8955
Proc. Nº 023/2023
Ass

SUPERA

03/02/2017	0186474/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
28/12/2016	2661856/16-7	10450 – SIMILAR – 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? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
24/06/2014	0492692/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Fls 8956
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8957
Proc. Nº 023/2023
Ass

CINETOL®

(cloridrato de biperideno)

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Comprimidos 2mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 8958
Proc. Nº 023/2023
Ass.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CINETOL®
cloridrato de biperideno

APRESENTAÇÕES
CINETOL® (cloridrato de biperideno) 2mg comprimido: embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
cloridrato de biperideno (equivalente a 1,8mg de biperideno).....2mg
Excipientes: sacarose, amido de milho, estearato de magnésio, fosfato de cálcio tribásico, lactose, talco, polisorbato 80, dióxido de silício coloidal, glicolato sódico de amido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CINETOL® (cloridrato de biperideno) está destinado ao tratamento da síndrome parkinsoniana, especialmente para controlar sintomas de rigidez e tremor; sintomas extrapiramidais como distonias agudas, acatisia e síndromes parkinsonianas induzidas por neurolépticos e outros fármacos similares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quarenta e dois pacientes com esquizofrenia (sete abandonaram o estudo) de três centros de pesquisa foram incluídos no estudo para tratamento da síndrome extrapiramidal (EPS) em uma avaliação duplo cega: 18 pacientes (11 homens e 7 mulheres) com amantadina e 17 pacientes (8 homens e 9 mulheres) com biperideno foram usados no tratamento da EPS induzida pelo uso de haloperidol. Eficácia do tratamento e possíveis efeitos adversos foram avaliados por escalas clínicas: EPS para intensidade, BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) para quantificar sintomas psicóticos, FSUCL (Fischers Somatische Symptome oder Unerwünschte Effekte Check List) para avaliar sintomas adversos e KUSTA para avaliar o humor dos pacientes. Todos os pacientes estavam em tratamento com haloperidol e levomepromazina e o respectivo medicamento antiparkinsoniano por 14 dias. Os estudos não apresentaram diferença significativa entre os grupos de tratamento, portanto o efeito do biperideno e da amantadina no tratamento da EPS apresentou similaridade.

Os efeitos do biperideno e da amantadina foram comparados na síndrome extrapiramidal (EPS) e na discinesia tardia (TD) induzidas pelo uso de neuroléptico. Trinta e dois pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia foram incluídos, mas vinte e seis concluíram o estudo. A amantadina e o biperideno mostraram ter eficácia similar no manejo de EPS e TD induzidas por uso de neuroléptico.

Referências Bibliográficas

König P, Chwatal K, Havelec L, Riedl F, Schubert H, Schultes H. "Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders". Neuropsychobiology. 1996;33(2):80-4.

Silver H, Geraisy N, Schwartz M. "No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian and tardive dyskinesia type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients". J Clin Psychiatry. 1995 Apr;56(4):167-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CINETOL® (cloridrato de biperideno) contém como princípio ativo o biperideno, um agente anticolinérgico

Fls 8959
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

predominantemente central. O biperideno é indicado para tratamento do Parkinsonismo e das reações adversas extrapiramidais induzidas pelos neurolépticos e outras drogas que bloqueiam receptores de dopamina nos gânglios da base e também criam uma deficiência funcional de dopamina.
Mudanças bioquímicas degenerativas do Parkinsonismo causam um déficit de dopamina no núcleo estriado, o que resulta num desequilíbrio funcional entre a transmissão colinérgica e dopaminérgica. O biperideno bloqueia principalmente a transmissão dos impulsos colinérgicos centrais pela reversão da ligação aos receptores de acetilcolina. Sintomas como hipersalivação ou aumento da sudorese podem ser minimizados com biperideno.
Também é recomendado, como adjuvante na terapia com levodopa ou medicamentos similares, o qual possui um aumento no efeito sobre a acinesia dos pacientes com Parkinsonismo.

Farmacodinâmica

O biperideno é um agente anticolinérgico com efeito marcante no sistema nervoso central.
Seus efeitos anticolinérgicos são relativamente pequenos quando comparados aos da atropina. O biperideno se une de maneira competitiva aos receptores muscarínicos (preferencialmente M_1, o principal tipo de receptor muscarínico no cérebro) periféricos e centrais. Nos estudos experimentais em animais, o biperideno modificou os estados parkinsonianos (tremores, rigidez) provocados por colinérgicos de ação central.

Farmacocinética

Após a administração oral, o cloridrato de biperideno (4 mg correspondem a 3,59 mg de biperideno) é rapidamente absorvido depois de um período de latência de 30 minutos e meia vida de 20 min. O pico de concentração plasmática máxima de 4 ng/mL é atingido 1,5 h mais tarde. O volume aparente de distribuição é de 24 ± 4,1 L/kg. A depuração plasmática oral é por volta de 146 L/h. A biodisponibilidade é em torno de 33% e a meia-vida de eliminação é de 21 horas.
O tempo médio estimado para o início da ação terapêutica ocorre após um intervalo de tempo de uma hora e meia e o pico das concentrações plasmáticas é alcançado após cerca de 1,5 hora.
A meia-vida terminal de eliminacao plasmática, após a administraçãoo oral de dose única de 4 mg de cloridrato de biperideno, e de cerca de 11 a 21 horas em pacientes jovens saudáveis e de 24 a 37 horas em pacientes idosos.
Em estado de equilíbrio (2mg de cloridrato de biperideno duas vezes ao dia durante 6 dias) as meias-vidas foram de 16 a 33 horas entre os jovens testados e de 26 a 41 horas entre os idosos.
Pacientes idosos apresentaram uma maior biodisponibilidade (área sob a curva - ASC) do que pacientes jovens.
A depuração plasmática foi de 11,6 ± 0,8 mL/min/kg.
A meia vida terminal dura por volta de 24 horas após a administração do CINETOL® (cloridrato de biperideno).
A biodisponibilidade é a mesma para ambas as formas orais. O biperideno se liga amplamente às proteínas plasmáticas. Além da albumina, a glicoproteína ácida α-1 também é um ligante em potencial. A extensão da ligação, que é independente da concentração para alcançar níveis terapêuticos, é de aproximadamente 95% nos caucasianos e de aproximadamente 90% nos japoneses. Não se sabe o fator que causa essa diferença. O biperideno se liga às proteínas plasmáticas em 94% nas mulheres e em 93% nos homens. O biperideno sofre metabolização quase completa; não se detecta biperideno inalterado na urina. O metabólito principal do biperideno é originado da hidroxilação pelo anel biciclo-heptano (60%); além disso, ocorre uma hidroxilação pelo anel de piperidina (40%). Os numerosos metabólitos (produtos de hidroxilação e conjugados) são excretados, em partes iguais, pela urina e pelas fezes.
Não se dispõe de dados sobre a farmacocinética entre pacientes com alterações das funções hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CINETOL® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de biperideno ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.
CINETOL® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes portadores de glaucoma de ângulo estreito.
CINETOL® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes portadores de estenose ou obstrução mecânica do trato gastrointestinal.
CINETOL® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com megacólon.

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

Fls 8960
Proc. Nº 023/2023
Ass

dentista.
CINETOL® (cloridrato de biperideno) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

CINETOL® (cloridrato de biperideno) deve ser administrado com cautela em pacientes com prostatismo, epilepsia ou arritmia cardíaca.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Durante o tratamento com CINETOL® (cloridrato de biperideno) combinado com outro medicamento de ação central, anticolinérgicos ou álcool, o paciente não deve executar tarefas que exijam atenção ou dirigir veículos e operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção poderão estar prejudicadas.

Cuidados e advertências para populações especiais
Uso em crianças: estudos sobre o uso de cloridrato de biperideno em crianças são limitados e restringem-se, basicamente, a tratamentos de duração limitada de distonias de causa iatrogênica (ex. neurolépticos, metoclopramida ou compostos análogos), que podem se manifestar como reações adversas ou sintomas de intoxicação.
Uso em idosos: maior atenção deve ser dispensada aos pacientes com idade avançada, sobretudo, se apresentam sintomas de doenças orgânicas cerebrais e com aumento na susceptibilidade a convulsão cerebral. Pacientes idosos são mais suscetíveis a medicação anticolinérgica.
Gravidez: não se sabe se o biperideno pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. CINETOL® (cloridrato de biperideno) deve ser administrado quando estritamente necessário.
Lactação: não se sabe se o biperideno é excretado no leite materno. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite materno, deve-se ter cautela ao administrar CINETOL® (cloridrato de biperideno) a lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
CINETOL® (cloridrato de biperideno) **é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.**
Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento
A administração simultânea de CINETOL® (cloridrato de biperideno) com outras drogas de efeito anticolinérgico (ex. triexifenidil e amantadina) pode potencializar os efeitos colaterais ao nível do sistema nervoso central e periférico.
A síndrome anticolinérgica central pode ocorrer quando agentes anticolinérgicos, como cloridrato de biperideno, são administrados concomitantemente com drogas que tem ação anticolinérgica secundária, como por exemplo certos analgésicos narcóticos, como a meperidina, as fenotiazinas e outros antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, certos antiarrítmicos, como os sais de quinidina e antihistamínicos.
Foram relatados movimentos coreicos na doença de Parkinson quando o biperideno foi associado à carbidopa/levodopa.
A administração concomitante de quinidina pode aumentar o efeito anticolinérgico cardiocirculatório (especialmente na condução AV).

Interação medicamento-álcool
A ingestão de bebidas alcoólicas deve ser evitada durante o tratamento com CINETOL® (cloridrato de biperideno).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CINETOL® (cloridrato de biperideno) deve ser guardado dentro da embalagem original e conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz e da umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

Fls 8961
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 do produto:
CINETOL® (cloridrato de biperideno) 2mg comprimido apresenta-se como comprimido circular branco, sulcado e com logotipo.

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 tratamento com CINETOL® (cloridrato de biperideno) deve ser iniciado com aumento gradativo das doses em função do efeito terapêutico e dos efeitos secundários.
Os comprimidos devem ser administrados com líquidos, preferencialmente durante ou após uma refeição, para minimizar os efeitos indesejáveis no sistema gastrointestinal.

Síndromes parkinsonianas
Adultos: a dose inicial usual é de 1mg (1/2 comprimido) de CINETOL® (cloridrato de biperideno) duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para 2 mg (um comprimido) por dia. A dose de manutenção é de 3 a 16 mg/dia (meio a 2 comprimidos, de 3 a 4 vezes por dia). A dose máxima diária recomendada é de 16 mg (8 comprimidos) que deverá ser distribuída uniformemente ao longo do dia.

Transtornos extrapiramidais medicamentosos
Adultos: a dose usual é de 1 a 4 mg (meio a 2 comprimidos) uma a 4 vezes ao dia, como tratamento oral, associado à terapia neuroléptica, dependendo da intensidade dos sintomas.

Uso pediátrico
Disfunções medicamentosas do movimento
A dose recomendada para crianças de 3 a 15 anos é de meio a 1 comprimido, 1 a 3 vezes ao dia (correspondendo 1 a 2 mg de cloridato de biperideno por dia).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A resposta frequente foi utilizada baseando-se na evolução dos eventos adversos.

Muito Comum (>1/10);
Comum (> 1/100 para <1/10);
Incomum (≥ 1/1000 para <
1/100); Raro (≥ 1/10.000 para <
1/1000); Muito raro (<1/10.000).
Frequência desconhecida (não pode ser determinada pelos dados disponíveis).

Efeitos secundários podem ocorrer particularmente no início do tratamento, ou quando as doses são aumentadas rapidamente. Devido ao número desconhecido de usuários, não há possibilidade de saber a frequência / porcentagem espontânea dos efeitos secundários registrados.

Os efeitos adversos clinicamente significantes são:

Infecções e Infestações
Frequência desconhecida: parotite.

Disfunções do sistema imune
Muito raro: hipersensibilidade.

Alterações psiquiátricas

Fls 8962
Proc. Nº 023/2023
Ass

Raro: Em altas doses, excitabilidade, agitação, medo, confusão, delírios, alucinações, insônia. Os efeitos centrais de excitação são frequentemente relatados em pacientes com sintomas de deficiência cerebral e que podem precisar de uma redução da dose. Foram relatados casos de redução da fase do sono de movimento rápido dos olhos (REM), caracterizada por um aumento no tempo necessário para atingir esse estágio e redução na porcentagem de duração desta fase no sono total.
Muito raro: nervosismo, euforia.

Disfunções do sistema nervoso central
Raro: Fadiga, tontura, distúrbios de memória.
Muito raro: Dor de cabeça, movimentos repetitivos involuntários, ataxia, dificuldades de falar, aumento dos distúrbios cerebrais e confusões.

Disfunções oculares
Muito Raro: Distúrbios de acomodação, midríase, fotossensibilidade, Glaucoma de ângulo fechado pode ocorrer.

Disfunções cardíacas
Raro: taquicardia.
Muito Raro: bradicardia.

Disfunções gastrointestinais
Raro: Boca seca, náuseas, desordem gástrica.
Muito raro: Constipação.

Disfunções da pele e de tecidos subcutâneos
Muito Raro: Redução de perspiração, erupção alérgica.

Disfunções do sistema músculoesquelético e dos tecidos conectivos
Raro: Espasmos musculares.

Disfunções renal e urinária
Muito raro: Distúrbios de micção, especialmente em pacientes com adenoma prostático, retenção urinária.

Disfunções gerais e condições do local de administração
Muito raro: Sonolência excessiva.

Notificação de suspeita de reações adversas: A notificação de suspeita de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante. Deve-se continuar o monitoramento do risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem reportar as suspeitas de reações adversas à vigilância sanitária.

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

10. SUPERDOSE

A estratégia para a conduta adequada em caso de superdose da droga evolui continuamente, e portanto, é fortemente recomendado que o centro de controle de toxicologia (vide telefone abaixo) seja contatado para obter mais informações sobre a superdose com biperideno. O médico deve estar ciente que antídotos usados rotineiramente no passado para o tratamento da síndrome anticolinérgica podem não ser mais considerados o tratamento ideal. É muito importante que as medidas de suporte à superdose sejam direcionadas a manutenção adequada das funções respiratórias e cardíacas até a obtenção de tratamento específico.
A intoxicação se parece, a princípio, com a intoxicação atropínica com sintomas anticolinérgicos periféricos, tais como: pupilas dilatadas e lentas; secura das mucosas; rubor facial; taquicardia; atonia vesical e intestinal; elevação da temperatura, especialmente em crianças e transtornos centrais, como excitação, delírio, confusão, obnubilação ou alucinações. Se a intoxicação for maciça há risco de colapso cardíaco e parada respiratória de origem central.

Fls 8963
Proc. Nº 023/2023
Aee

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

MS nº 1.0298.0096

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

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



R_0096_01

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 do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
11/03/2021	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	**VPS:** 9. Reações Adversas (Vigimed)	VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.
20/02/2018	0131708/18-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	**VPS:** III-DIZERES LEGAIS **VP:** III-DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.

Fls 8964
Proc. Nº 023/2023
Ass

12/07/2017	1436386/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	**VPS:** 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento **VP:** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Conforme bula de Akineton republicada no bulário eletrônico da Anvisa em 17/04/2017	VP e VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.
03/11/2014	0993997/14-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	**VP:** COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Conforme bula de Akineton republicada no bulário eletrônico da Anvisa em 07/07/2014.	VP e VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.
14/07/2014	0559240/14-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	**VP:** 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Conforme bula de Akineton republicada no bulário eletrônico da Anvisa em 07/07/2014.	VP e VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.

Fls 8965
Proc. Nº 023/2023
Ass

08/10/2013	0846794/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão do medicamento referência Akineton (Abbott), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 10/04/2013, e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.

Fls 8966
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 8967
Proc. Nº 023/2023
Ass

Cinetol

lactato de biperideno

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

5 mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Fls 8968
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cinetol
lactato de biperideno

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 50 ou 25 ampolas de 1 mL de solução injetável de lactato de biperideno 5 mg/mL

USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
lactato de biperideno ..... 5 mg
veículo estéril qsp ..... 1 mL
Excipientes: lactato de sódio, ácido lático, hidróxido de sódio e água para injetáveis

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CINETOL® (lactato de biperideno) é indicado ao tratamento da síndrome parkinsoniana, especialmente para controlar sintomas de rigidez e tremor; discinesias precoces (movimentos musculares), acatisia (inquietação) e estados de parkinsonismo induzidos por neurolépticos e outros fármacos similares. Traumatismos crânio-encefálicos, neuralgia do trigêmeo, intoxicação por nicotina em fumantes, espamos brônquios. A forma de uso parenteral é também usada nos casos de intoxicação por pesticidas organofosforados e na intoxicação nicotínica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudo de 2000, de Hirose et al, foi estudado efeito terapêutico das vias intravenosa e intramuscular do biperideno em ensaio clínico aberto com vinte e três pacientes (12 do sexo masculino e 11 do sexo feminino) que evoluíram com acatisia aguda induzida por antipsicótico, tal como definido pelos critérios do DSM-IV de pesquisa. Após o desenvolvimento de acatisia, foi injetado 5 mg de biperideno por via intravenosa em dezessete pacientes e por via intramuscular em seis pacientes.

O efeito terapêutico do biperideno na acatisia foi clinicamente avaliada usando a escala de classificação de Barnes. Após administração intravenosa de biperideno, o tempo médio para início e efeito máximo ocorreu 1,6 (DP = 1,9) e 9,2 minutos (DP = 6,0), respectivamente. Além disso, no momento de efeito máximo, a acatisia foi completamente melhorada em todos os pacientes. Os efeitos colaterais relatados foram leves e transitórios.

Após administração por via intramuscular, o tempo médio para início e efeito máximo foi de 30,5 (DP = 5,9) e 50 minutos (DP = 7,4), respectivamente. Assim, o tempo de efeito máximo foi significativamente menor (40 minutos) após administração intravenosa, em comparação com a via intramuscular.

O biperideno mostrou-se uma medicação eficaz e segura para a prevenção e tratamento de efeitos extrapiramidais induzidos por medicação antipsicótica. Foi administrado a 18 pacientes em uso concomitante com suas medicações antipsicóticas nas dosagens de 2 mg e 5 mg. Dois pacientes em uso de fenotiazida oral desenvolveram sintomas extra-piramidais e obtiveram alívio imediato da sintomatologia após injeção intramuscular de 5 mg de biperideno.

Um paciente tornou-se extremamente nervoso e inquieto após a injeção de enantato de flufenazina 2,5 mg. Foi administrado 5 mg de biperideno, por via intramuscular, mas não trouxe alívio, e ainda induziu "grande tontura". Duas semanas depois, quando a outra injeção de enantato de flufenazina 2,5 mg também resultou em sintomas extrapiramidais graves, 5 mg biperideno foi administrado por via intravenosa, com alívio imediato e sem tontura.

Kline NS, Mason BT, Winick L. Biperiden (Akineton): effective prophylactic and therapeutic anti-parkinsonian agent. Curr Ther Res Clin Exp. 1974 Aug; 16(8):838-43.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
CINETOL® (lactato de biperideno) contém como princípio ativo o biperideno, um agente antidiscinético que possui atividade nicotinolítica, antiespasmódica, anticolinérgica e midriática, bem como efeitos antisecretórios. Admite-se que o parkinsonismo seja resultante de um desequilíbrio entre os sistemas excitatório (colinérgico) e inibitório (dopaminérgico)

Fls 8969
Proc. Nº 023/2023
Ass

no corpo estríado. Considera-se que o mecanismo de ação das drogas anticolinérgicas de ação central como o biperideno está relacionado ao antagonismo competitivo da acetilcolina nos receptores colinérgicos do corpo estriado, restabelecendo, então, o equilíbrio.

A ação anticolinérgica central do biperideno é bastante acentuada e a sua atividade espamolítica significativamente mais miotrópica do que a altropina. O efeito niconolítico do biperideno é mais intenso do que os demais preparados usados até agora no tratamento do parkinsonismo.

O biperideno é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas sua biodisponibilidade é de apenas 30%, sugerindo intenso metabolismo de primeira passagem. A meia-vida de eliminação é de 20 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
CINETOL® (lactato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao lactato de biperideno ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

CINETOL® (lactato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes portadores de glaucoma agudo (não tratado).

CINETOL® (lactato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com obstrução mecânica do trato gastrointestinal.

CINETOL® (lactato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com megacólon.

CINETOL® (lactato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes portadores de adenoma de próstata. CINETOL® (lactato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com enfermidades que possam induzir à taquicardia grave.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais: alguns casos de confusão mental, euforia, agitação e distúrbios do comportamento tem aparecido em alguns pacientes sensíveis. Cuidado especial deve ser tomado em pacientes portadores de glaucoma de ângulo estreito.

Raramente, em especial nos pacientes portadores de adenoma de próstata, o biperideno é capaz de acarretar dificuldades de micção, o que pode ser melhorado com a redução da dose. Mais raramente, ainda pode haver retenção urinária.

Em doenças que possam levar à taquicardia severa, o lactato de biperideno deverá ser administrado com cautela, e em pacientes susceptíveis à câibras, deve ser dosado cuidadosamente.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: dependendo da sensibilidade individual o uso de biperideno pode afetar as reações do paciente no trânsito. Nestes casos, recomenda-se evitar dirigir.

Uso na gravidez: não se sabe se o lactato de biperideno pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Recomenda-se cautela especial durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre.

Uso na lactação: os preparados anticolinérgicos podem suprimir a lactação. O biperideno é excretado pelo leite materno atingidno uma concentração similar ao do plasma. Não se conhece a natureza e o grau de metabolização no recémnascido, por conseguinte, recomenda-se a descontinuação da amamentação durante o tratamento com biperideno.

Risco na gravidez: categoria C: não há estudo controlado em mulher grávida.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração simultânea de biperideno com outras drogas de efeito anticolinérgico, como psicofármacos, antihistamínicos e espasmolíticos pode potencializar os transtornos a nível de SNC e periférico. A administração concomitante de quinidina pode aumentar o efeito anticolinérgico (especialmente a condução AV). A levodopa pode

Fls 8970
Proc. Nº 023/2023
Ass

potencializar as discinesias, quando administrada juntamente com biperideno. A discinesia tardia induzida pelos neurolépticos pode aumentar ocasionalmente após a administração de biperideno. Não obstante, os sintomas parkinsonianos são tão graves em alguns pacientes com discinesias tardia que obrigam a manter o tratamento anticolinérgico. CINETOL® (lactato de biperideno) aumenta o efeito do álcool e antagoniza no trato gastrointestinal a ação da metoclopramida e dos compostos análogos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação
CINETOL® (lactato de biperideno) deve ser guardado dentro da embalagem original e onservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz. O produto não deve ser congelado

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

APÓS ABERTO, ESTE MEDICAMENTO DEVE SER UTILIZADO IMEDIATAMENTE.

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
CINETOL® (lactato de biperideno) 5 mg/mL solução injetável apresenta-se como solução límpida, incolor e essencialmente livre de partículas visíveis.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nas síndromes parkinsonianas
Adultos
Nos casos graves e fase aguda a dose média recomendada é de 10 a 20 mg por via intramuscular ou intravenosa lenta, que deve ser distribuída ao longo do dia de modo uniforme.

Nos transtornos extrapiramidais medicamentosos
Adultos
Para evolução rápida dos sintomas administra-se uma dose por via intramuscular ou intravenosa lenta de 2,5 a 5 mg. Em caso de necessidade pode-se repetir a mesma dose após 30 minutos. A dose máxima é de 10 a 20 mg.

Crianças
Em crianças menores de 1 ano não se pode injetar mais de 1 mg. Em crianças até 6 anos, injetar no máximo 2 mg; e em crianças até 10 anos injetar no máximo 3 mg. Em caso de necessidade a dose pode ser repetida após 30 minutos.

VIA INTRAMUSCULAR
Para reações extra-piramidais em crianças, 0,04 mg/kg/dose, via IM, pode ser utilizada. A dose pode ser repetida a cada 30 minutos se necessário até o máximo de 4 doses ao dia. Fonte: Micromedex

VIA INTRAVENOSA
A reversão rápida da postura distônica medicamento-induzida em crianças pode ser alcançada pela injeção intravenosa lenta de 1 a 2 mg de biperideno. Fonte: Micromedex

Nas intoxicações
Nos casos de intoxicação aguda por nicotina, recomenda-se, além das medidas habituais, a administração de 5 a 10 mg por via intramuscular e em casos graves, 5 mg por via intravenosa lenta entre 1 e entre 6 e 10 anos.

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).

Fls 8971
Proc. Nº 023/2023
Ass

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).

Sistema	Evento Adverso	Detalhes
		Comum
Gastrointestinal	Obstipação	
	Xerostomia	
Neurológico	Sonolência	
Oftálmico	Visão borrada	
Renal	Retenção urinária	
		Sério/Grave
Neurológico	Reações adversas anticolinérgicas - Efeito de classe	
	Confusão	
Psiquiátrico	Comportamento anormal	
	Alucinações - Ilusões	

A forma parenteral pode provocar, em certas ocasiões, diminuição da pressão arterial.
O padrão dos efeitos adversos observados com drogas antimuscarínicas, pode na maioria das vezes estar relacionado a suas ações farmacológicas.

Os efeitos periféricos são consequência do efeito inibidor dos receptores muscarínicos.

Reações anticolinérgicas, apesar de mais comuns quando da sobredose, podem ocasionar sintomas de intoxicação atropínica, mesmo em doses terapêuticas, tais como:

• Sistema nervoso central: Alguns são característicos de drogas anticolinérgicas de ação central: desorientação, confusão, perda de memória, alucinações, psicoses, agitação, nervosismo, delírios, paranoia, euforia, excitação, tonturas, vertigens, depressão, sonolência, fraqueza, tontura, parestesia, sensação de peso nos membros.

• Sistema cardiovascular: taquicardia, palpitações, hipotensão, hipotensão ortostática

• Dermatológica: erupções cutâneas, urticária, outras dermatoses

• Sistema ocular: visão turva, midríase, diplopia, aumento da tensão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado

• Sistema gastrintestinal: boca seca, constipação, dilatação do cólon, íleo paralítico, parotidite supurativa aguda, náuseas, vômitos, dor epigástrica

• Sistema utinário: Retenção urinária, hesitação urinária, disúria, dificuldade em atingir ou manter uma ereção;

• Outros: Rubor, diminuição da sudorese, temperatura elevada, fraqueza muscular, câibras musculares;

Pode ocorrer hipersensibilidade à antimuscarínicos, que apesar de incomum, pode manifestar-se como *rash* ou conjuntivite.

Em pacientes idosos, pacientes com tolerância limitada, pacientes portadores de esclerose cerebral, podem aparecer fenômenos de superdosagem mesmo com a administração de doses terapêuticas.

Tais fenômenos se referem à inquietação, agitação psicomotora, confusão mental e estados psicóticos. O mesmo pode ocorrer quando se administra biperideno associado com neurolépticos e antidepressivos.

Ocasionalmente, em especial, em pacientes com adenoma prostático, podem ocorrer transtornos da micção (deve-se reduzir a dose), ou mesmo, retenção urinária (antídoto: carbacol).

Fls 8972
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem com CINETOL (lactato de biperideno) produz sintomas tópicos de uma intoxicação atropínica. O diagnóstico correto depende do reconhecimento dos sinais periféricos de bloqueio parassimpático. Sinais neuropsiquiátricos como delírio, desorientação, ansiedade, alucinação, ilusão, confusão, incoerência, agitação, paranoia, agressividade e desmaio podem estar presentes. Uma pequena dose de diazepam ou um barbitúrico de ação rápida pode ser administrado em caso de excitação do SNC.

Os fenotiazínicos são contraindicados devido a intensificação da toxicidade pela ação antimuscarínica, podendo levar ao coma. Podem ser necessários respiração artificial ou agentes vasopressores. A hiperpirexia deve ser revertida repondo-se o volume líquido e mantendo-se o equilíbrio ácido-básico.

Pode ser útil a cateterização urinária.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.0298.0096
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

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

R_0096_01

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2021	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VPS: 9. Reações Adversas (Vigimed)	VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.
20/02/2018	0131708/18-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VPS: III-DIZERES LEGAIS VP: III-DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Embalagem com 10, 80 e 200 comprimidos.
18/05/2017	0928427/17-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2016	2373712/16-3	Inclusão de Nova Apresentação Comercial de Produto Estéril	03/04/2017	I- Identificação do medicamento	VP e VPS	Solução Injetável 5 mg/mL
07/02/2017	0209402/17-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução Injetável 5 mg/mL

Fls 8973
Proc. Nº 023/2023
Ass

05/11/2014	0993997/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC47/09	VPS	Solução Injetável 5 mg/mL

Fls 8974
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 8975
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

bromazepam

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

3 mg e 6 mg

Fls 8976
Proc. Nº 023/2023
Ass

bromazepam

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

União Química

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimido 3 mg: embalagem contendo 20 ou 30 comprimidos.
Comprimido 6 mg: embalagem contendo 20 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de bromazepam 3 mg contém:
bromazepam.....3,0 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, corante amarelo de tartrazina, corante azul brilhante, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício e talco.

Cada comprimido de 6 mg contém:
bromazepam.....6,0 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, corante amarelo crepúsculo, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O bromazepam é indicado para ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas à síndrome de ansiedade. É indicado também para o uso adjuvante no tratamento de ansiedade e agitação associadas a transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor e esquizofrenia.
Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo a extremo desconforto e é grave ou incapacitante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O tratamento com bromazepam na dose de 6 a 30 mg diária mostrou-se eficaz no tratamento de ansiedade e síndrome de ansiedade/neurose. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] Por causa de sua meia-vida longa, bromazepam pode ser utilizado em dose única diária.[9]
O bromazepam tem sido indicado no tratamento de neurose ansiosa em pacientes que não respondem ao diazepam ou clordiazepóxido.[5]
O bromazepam é eficaz na redução de sintomas cardiovasculares e gastrintestinais psicossomáticos.[10, 11]
O bromazepam mostrou-se benéfico no tratamento de fobia e sintomas obsessivos.[12] No tratamento de ansiedade generalizada, o tratamento que utiliza 3 mg de bromazepam, duas vezes ao dia, foi similar ao tratamento que utiliza alprazolam 0,5 mg, duas vezes ao dia[8]. Do mesmo modo, o tratamento para ansiedade que utiliza bromazepam foi similar ao tratamento que utiliza buspirona.[13]
Diversos estudos mostraram que o bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam no tratamento de neuroses de ansiedade[1, 2, 4, 14] e também no tratamento de ansiedade pré-operatória.[15] O bromazepam é tão eficaz quanto o lorazepam no tratamento de ansiedade generalizada e resulta em menos efeitos adversos, o que favorece a adesão ao tratamento.[16]

Referências bibliográficas
1. Anon: bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
2. Lapierre YD, Oyewumi LK, Ghadirian A *et al*: A placebo-controlled study of bromazepam and diazepam in anxiety neurosis. Curr Ther Res 1978; 23:475-484.
3. Modestin J & Hodel J: Lorazepam (Temesta) versus bromazepam (Lexotanil). Controlled crossover study. Munchen Med Wochenschr 1976; 118:1335-1336.
4. De Geyter J, Dumont E & Steiner P: Clinical assay of a new tranquilizer, Lexotan, in the treatment of neurotic troubles. Sem Hop Ther 1975; 51:247-252.
5. Kerry RJ, McDermott CM & Orme JE: bromazepam, medazepam, chlordiazepoxide in treatment of neurotic anxiety. Br J Psychiatry 1974; 124:485-486.
6. Rickels K, Pereira-Ogan JA, Chung HR *et al*: bromazepam and phenobarbital in anxiety: a controlled study. Curr Therap Res 1973; 15:679-690.
7. McLeod WR, Mowbray RM & Davies B: Trials of RO 5-3350 and diazepam for anxiety symptoms. Clin Pharmacol Ther 1970; 11:856-861.
8. Bertolino A, Mastucci E, Porro V *et al*: Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a controlled clinical trial. J Int Med Res 1989; 17:455-460.
9. Montandon A & Halpern A: Treatment of functional disorders of patients of a medical outpatient department with bromazepam in a single daily dose. Ther Umsch 1977; 34:701-707.
10. Matteoli E, Lampagnani E, Zaini G *et al*: The therapy of functional cardiovascular disturbances with a new benzodiazepine derivative. Minerva Med 1974; 65:2481-2484.
11. Bianchi A, DeMarino V & Baiano G: Experimental studies in guinea pigs of the behavioral and electrocardiographic effects of bromazepam. Clinical research on its use in the treatment of some psychosomatic syndromes. Clin Ter 1975; 73(5):441-459.

Fls 8977
Proc. Nº 023/2023
Ass.

12. Grattarola FR & Morgando E: Clinical investigations with a new benzodiazepine derivative, bromazepam (RO 5-3350) in the treatment of phobic-obsessive symptoms. Minerva Med 1973; 64:2107-2111.
13. Sacchetti E, Zerbini O, Banfi F *et al*: Overlap of buspirone with lorazepam, diazepam and bromazepam in patients with generalized anxiety disorder: findings from a controlled, multicentre, double-blind study. Hum Psychopharmacol 1994; 9:409-422.
14. Carlier L *et al*: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
15. Chalmers P & Horton JN: Oral bromazepam in premedication. A comparison with diazepam. Anesthesia 1984; 39:370-372.
16. Fontaine R, Chouinard G & Annable L: Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. Am J Psychiatry 1984; 141:848.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neutrotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no canais pós-sinápticos transmembrana de íon cloreto. Doses baixas de bromazepam reduzem seletivamente a tensão e a ansiedade. Em doses elevadas, aparecem as propriedades sedativas e relaxantes musculares. A ação de bromazepam começa cerca de 20 minutos depois da sua administração.

Farmacocinética

Absorção

Bromazepam é rapidamente absorvido e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas duas horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de bromazepam (em comparação com a administração endovenosa) é de 60%, e a biodisponibilidade relativa (comparada à administração oral na forma líquida) é de 100%. Alimentos podem reduzir a biodisponibilidade de bromazepam, entretanto, sua relevância clínica não foi estabelecida. Durante a administração de doses múltiplas de bromazepam, a extensão da absorção permanece constante; as concentrações previstas no estado de equilíbrio são observadas e confirmam a cinética linear para o fármaco. As concentrações previstas no estado de equilíbrio são observadas e confirmam a cinética linear para o fármaco. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em cerca de 5 – 9 dias. Após doses orais múltiplas de 3 mg administradas três vezes ao dia, a concentração máxima medida de bromazepam no estado de equilíbrio foi de 120 ng/mL, o que é de 3 a 4 vezes superior ao observado após uma dose única de 3 mg.

Distribuição

Após absorção, bromazepam é rapidamente distribuído no corpo. Em média, 70% de bromazepam é ligado às proteínas plasmáticas por interação hidrofóbica e os ligantes são albumina e ácido α1-glicoproteína. Seu volume de distribuição é cerca de 50 litros.

Metabolismo e eliminação

O bromazepam é extensivamente metabolizado no fígado. Nenhum metabólito com uma meia-vida mais longa que a do fármaco de origem é formado. Do ponto de vista quantitativo, predominam dois metabólitos: 3-hidroxi-bromazepam (menos ativo que bromazepam) e 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina (inativo). Bromazepam é metabolizado, pelo menos em parte, através de citocromo P450 (CYP450). No entanto, as isoenzimas CYP específicas envolvidas não foram identificadas. Ainda assim, observações que um forte inibidor de CYP3A4 (itraconazol) e um inibidor moderado de CIP2C9 (fluconazol) não resultaram em nenhum efeito sobre a farmacocinética de bromazepam sugerem que estas isoenzimas não estão envolvidas de uma forma mais extensa no metabolismo deste fármaco. A pronunciada interação com a fluvoxamina (ver item "Interações Medicamentosas") indica a coparticipação da CYP1A2.

Bromazepam apresenta meia-vida de eliminação de, aproximadamente, 20 horas e a depuração plasmática (clearance) é cerca de 40 mL/min. O metabolismo é a via principal de eliminação do fármaco. A recuperação urinária de bromazepam intacto é somente 2 % e de conjugados glicuronados de 3-hidroxi-bromazepam e da 2(2-amino-5bromo-3hidroxibenzoil) piridina é de 27 % e 40 % da dose administrada, respectivamente.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Pacientes idosos podem ter concentrações máximas significativamente mais elevadas, menor volume de distribuição, fração sérica livre aumentada, menor depuração e, portanto, também uma meia-vida de eliminação prolongada. Isso indica que as concentrações de bromazepam no estado de equilíbrio, a qualquer taxa de dosagem administrada, serão em média quase duas vezes mais elevadas em um indivíduo idoso, em comparação a um indivíduo mais jovem.

Insuficiência renal

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado e nenhum dado farmacocinético populacional foi coletado em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado e nenhum dado farmacocinético populacional foi coletado em pacientes com insuficiência hepática.

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos não revelaram nenhuma evidência de um potencial carcinogênico para bromazepam.

Genotoxicidade

O bromazepam não foi genotóxico em testes *in vitro* e *in vivo*.

Prejuízo da fertilidade

A administração oral diária de bromazepam não causou nenhum efeito na fertilidade e no desempenho reprodutivo geral de ratos.

Toxicidade reprodutiva

Ao administrar bromazepam a ratas prenhes, foram observados aumento da mortalidade fetal, aumento na taxa de fetos que morreram antes do parto e redução na sobrevida de fetos. Não foi detectado efeito teratogênico em estudos de embriotoxicidade/teratogenicidade em doses de até 125 mg/kg/dia.

Após administração oral de doses até 50 mg/kg/dia a coelhas prenhes, foram observados redução no ganho de peso materno, redução do peso fetal e aumento na incidência de reabsorções.

Fls 8978
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES
O bromazepam é contraindicado a pacientes com:
- Hipersensibilidade conhecida aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto
- Insuficiência respiratória grave
- Insuficiência hepática grave, uma vez que benzodiazepínicos podem desencadear encefalopatia hepática
- Síndrome de apneia do sono.

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
Dependência
O uso de benzodiazepínicos e agentes similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica desses fármacos. O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e a duração do tratamento. É maior também em pacientes com antecedentes de abuso de álcool ou drogas.
Portanto, o bromazepam deve ser usado com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. O abuso tem sido mais comumente relatado em toxicodependentes de mais de uma droga.

Abstinência
Se houver desenvolvimento de dependência, a interrupção do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência, que podem consistir em cefaleia, diarreia, mialgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade. Em casos graves, os sintomas a seguir podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesias em extremidades, hipersensibilidade à luz, ruídos ou contato físico, alucinações ou convulsões (ver item "9. Reações adversas").
Quando os benzodiazepínicos são usados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver quando há substituição por um benzodiazepínico com meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade rebote
Ansiedade rebote, uma síndrome transitória, em que há recidiva dos sintomas que levaram ao tratamento com bromazepam em forma aumentada, pode ocorrer na abstinência ao tratamento e ser acompanhada por outras reações, incluindo alterações do humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação.
Como o risco de fenômenos de abstinência e rebote é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se que as doses sejam reduzidas gradualmente.

Amnésia
Os benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas elevadas (documentadas com 6 mg), havendo aumento do risco com doses maiores.

Duração do tratamento
Quando o tratamento for iniciado, pode ser útil informar ao paciente que a duração do tratamento é limitada e explicar precisamente como a dose deverá ser diminuída progressivamente. É importante que o paciente esteja ciente da possibilidade de aparecimento de fenômeno de rebote, que pode ocorrer durante a descontinuação do tratamento (ver "Dependência" e "Abstinência" nesse item).

Precauções gerais
Uso concomitante do álcool/depressores do sistema nervoso central
O uso concomitante de bromazepam com álcool e/ou depressores do sistema nervoso central deve ser evitado. Esse uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de bromazepam, possivelmente incluindo sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular relevante clinicamente que podem resultar em coma e morte (ver item "6. Interações medicamentosas").
História médica de abuso de álcool ou drogas
O bromazepam deve ser utilizado com extrema precaução em pacientes com uma história clínica de uso de álcool ou drogas.
Tolerância
Alguma perda de resposta aos efeitos de bromazepam pode se desenvolver após o uso repetido durante um período prolongado.
Os benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão (pode aumentar a possibilidade de suicídio nesses pacientes).
Os benzodiazepínicos não são recomendados para o tratamento primário de transtorno psicótico.
Grupos específicos de pacientes
Em pacientes com *miastenia gravis*, recomenda-se cuidado ao se prescrever bromazepam, em razão da fraqueza muscular preexistente. Recomenda-se cuidado especial em pacientes com insuficiência respiratória crônica, por causa do risco de depressão respiratória.
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência Lapp de lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar este medicamento pois contém lactose.

Insuficiência hepática
Os benzodiazepínicos podem desencadear episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item "4. Contraindicações"). Deve-se ter especial cuidado ao administrar bromazepam a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"
As reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos podem ocorrer quando utilizando benzodiazepínicos. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais propensas a ocorrer em crianças e em idosos.

Pacientes pediátricos
O uso em crianças é restrito ao tratamento de terror noturno (Vela, 1982), como medicação pré-anestésica (Shimoyama, 1990) ou no tratamento de convulsões parciais (Nakamigawa, 1989).

Fls 8979
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pacientes idosos
Os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos parecem ser maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens, mesmo em concentrações plasmáticas semelhantes de benzodiazepínicos, possivelmente devido a mudanças relacionadas à idade nas interações fármaco-receptor, mecanismos pós-receptor e função orgânica. Recomenda-se uma redução na dose para pacientes acima de 50 anos.
Não há contraindicação para o uso do medicamento em idosos. Entretanto, a dose deve ser reduzida a 50% da dose utilizada em adultos mais jovens e ajustada de acordo com a resposta individual, com a finalidade de evitar sedação excessiva (Reynolds, 1990; Ochs, 1987).
Aumento do risco de quedas e fraturas foi observado em pacientes idosos em uso de benzodiazepínicos.

Gestação

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.

A segurança de bromazepam para uso durante a gravidez em humanos não está estabelecida. Uma revisão de relatos espontâneos de eventos adversos não demonstra incidência superior à esperada em população com características semelhantes não tratadas. Vários estudos têm sugerido risco aumentado de malformações congênitas, associado ao uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato e clordiazepóxido) durante o primeiro trimestre da gestação. Deve-se evitar o uso de bromazepam durante a gravidez, a não ser que não haja alternativa mais segura.
Ao prescrever bromazepam a uma mulher com possibilidade de engravidar, o médico deve avisá-la para entrar em contato se quiser engravidar ou suspeitar de gravidez para descontinuar o medicamento.
A administração de bromazepam nos três últimos meses de gravidez ou durante o trabalho de parto é permitida somente em caso de indicação médica absoluta, pois, em razão da ação farmacológica do produto, pode haver efeitos no neonato, como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada.
Além disso, recém-nascidos de mulheres que utilizaram benzodiazepínicos cronicamente nos últimos estágios da gestação podem ter desenvolvido dependência física e, em consequência, apresentar sintomas de abstinência no período pós-natal.

Lactação
Como os benzodiazepínicos são excretados no leite, lactantes não devem tomar bromazepam.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Sedação, amnésia e fraqueza muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Esse efeito é potencializado se o paciente ingerir álcool (ver item"6. Interações Medicamentosas").

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

Comprimido 3mg: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Até o momento, não há informações de que bromazepam possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas
Os efeitos adversos de bromazepam como sedação e depressão cardiorrespiratória também pode ocorrer quando coadministrado com qualquer depressor do sistema nervoso central, incluindo o álcool (ver item "10. Superdose").
O álcool deve ser evitado em pacientes que utilizam bromazepam (ver item "5. Advertências e precauções"). Ver item "10. Superdose" para informações sobre outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.
No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento do efeito eufórizante, levando ao aumento da dependência.

Interações farmacocinéticas
Compostos que inibem enzimas hepáticas chave com ação oxidativa podem aumentar a atividade dos benzodiazepínicos. A administração concomitante de cimetidina, um inibidor de várias CYP e possivelmente do propranolol, pode prolongar a meia-vida de eliminação de bromazepam por meio de uma redução substancial da depuração plasmática (*clearance*) (redução de 50% com cimetidina). A administração combinada com fluvoxamina, inibidora da CYP1A2, resulta em um aumento significativo da exposição ao bromazepam (2,4 vezes a ASC – área sob a curva) e da meia-vida de eliminação (1,9 vezes).
O bromazepam não afetou o metabolismo da antipirina, que é um marcador de substituição para atividade de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C e CYP3A. Além disso, o bromazepam não induziu isoenzimas CYP450 importantes *in vitro* ao nível do mRNA; também não ativou receptores hormonais nucleares. Portanto, é improvável que o bromazepam cause interações medicamentosas e farmacocinéticas com base na indução do CYP450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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 (comprimido 3 mg): comprimido de cor verde, circular, biconvexo, vincado.
Aspecto físico (comprimido 6 mg): comprimido de cor salmão, circular, biconvexo, vincado.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

Fls 8980
Proc. Nº 023/2023
Ass

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos já apresentam o composto químico ativo.
- Dose média para o tratamento de pacientes ambulatoriais: 1,5 a 3 mg, até 3 vezes ao dia.
- Casos graves, especialmente em hospital: 6 a 12 mg, 2 ou 3 vezes ao dia.

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido não alcoólico.
A dose máxima diária, para adultos, é de 36 mg. Essas doses são recomendações gerais, e a dose deve ser estabelecida individualmente. O tratamento de pacientes ambulatoriais deve ser iniciado com doses baixas, aumentadas gradualmente, até se atingir a dose ideal.

Duração do tratamento

Para minimizar o risco de dependência, a duração do tratamento deve ser o mais breve possível. O paciente deve ser reavaliado regularmente, e a necessidade de continuação do tratamento deve ser analisada, especialmente se o paciente estiver assintomático. O tratamento total geralmente não deve exceder o período de 8 a 12 semanas, incluindo a fase de descontinuação gradual do medicamento. Em certos casos, pode ser necessária a manutenção por tempo superior ao máximo recomendado. Entretanto, isso não deve ocorrer sem reavaliação especializada da condição do paciente.
Os pacientes devem ser avaliados regularmente no início do tratamento, com o objetivo de reduzir a dose e/ou a frequência da administração e evitar superdose devido ao acúmulo.

Instruções posológicas especiais

Uso pediátrico

O bromazepam é produto de uso adulto e usualmente **não é indicado** a crianças, mas se o médico julgar que o tratamento com bromazepam é apropriado, a dose deve ser ajustada ao peso corporal da criança (cerca de 0,1 – 0,3 mg/kg de peso corporal).

Uso geriátrico

Pacientes idosos (ver subitem "Farmacocinética em populações especiais" no item "3. Características farmacológicas" e item "5. Advertências e precauções") necessitam de doses menores, em razão de sensibilidade potencialmente elevada e variações individuais de farmacocinética.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com bromazepam comprimido (ver item "4. Contraindicações").
Pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada devem receber a menor dose possível.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Descrição das reações adversas selecionadas da experiência pós-comercialização

O bromazepam é bem tolerado em doses terapêuticas. Os seguintes efeitos indesejáveis, coletados durante a experiência pós-comercialização, podem ocorrer:

Perturbações psiquiátricas: confusão mental, desorientação, distúrbios emocionais e de humor. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início da terapia e normalmente desaparecem após a repetição das doses. Alterações na libido foram relatadas ocasionalmente.

Depressão: depressão preexistente pode ser desmascarada durante a utilização de benzodiazepínicos.

Reações paradoxais: como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusões, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamentos inadequados, nervosismo, ansiedade, sonhos anormais, hiperatividade e outros efeitos adversos comportamentais, podem ocorrer. A ocorrência é mais provável em crianças e idosos do que em outras faixas etárias.

Dependência: uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física e psicológica. A descontinuação da terapia pode resultar em abstinência ou efeito rebote (ver item "5. Advertências e precauções").
O abuso de benzodiazepínicos é mais comum em toxicodependentes de mais de uma droga.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, dores de cabeça, tontura, diminuição da prontidão, ataxia. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início da terapêutica e geralmente desaparecem após a repetição das doses.
Amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas, e o risco aumenta se houver a administração de doses mais elevadas. Efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inapropriados.

Distúrbios oculares: diplopia. Esse fenômeno ocorre predominantemente no início da terapia e, geralmente, desaparece após a repetição das doses.

Distúrbios gastrintestinais: distúrbios gastrintestinais têm sido relatados ocasionalmente.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: reações cutâneas têm sido relatadas ocasionalmente.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular. Esse fenômeno ocorre predominantemente no início da terapêutica e, geralmente, desaparece com doses repetidas.

Distúrbios gerais e condições de administração: fadiga. Esse fenômeno ocorre predominantemente no início da terapêutica e, geralmente, desaparece após a repetição das doses.

Fls 8981
Proc. Nº 023/2023
Ass

Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes que recebem, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória.

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A superdose raramente ocasiona risco à vida se o medicamento for ingerido isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e ao coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, ele pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais sérios em pacientes com doença respiratória.
Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento
Monitoramento dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídos conforme o estado clínico do paciente. Os pacientes podem necessitar especificamente de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos no sistema nervoso central.
Pode-se evitar absorção adicional utilizando-se um método apropriado como tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas de pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser considerado uma medida de rotina.
Caso a depressão do sistema nervoso central seja grave, deve-se considerar o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado somente sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil apresenta meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que receberem flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extremo cuidado na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos).
Consulte a bula de flumazenil para mais informações sobre o uso correto deste medicamento.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

Registro MS – 1.0497.1206

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

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

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 01, Conjunto 11 Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/04/2021.

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 do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões**	**Apresentações relacionadas**
06/2021	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Dizeres legais - 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30
15/05/2019	0441137/19-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2019	0441137/19-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2019	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg CT BL AL PLAS TRANS X 20 CT BL AL PLAS TRANS X 30
15/08/2018	0807168/18-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	15/08/2018	0807168/18-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	15/08/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido 3 mg e 6 mg

Fls 8982
Proc. Nº 023/2023
Ass

		60/12			60/12				
04/06/2018	0446001/18-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	0446001/18-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2018	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg

Fls 8983
Proc. Nº 023/2023
Ass

							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
05/12/2016	2559160/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2016	2559160/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2016	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg
16/04/2015	0329641/15-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2015	0329641/15-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS;	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg
20/06/2014	0504156/14-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de	26/06/2014	0504156/14-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg

Fls 3984
Proc. Nº 023/2023
Ass

		Bula – RDC 60/12			Bula – RDC 60/12	Bula – RDC 60/12			
18/06/2014	0485198/14-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485198/14-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 3 mg e 6 mg

Fls 8985
Proc. Nº 023/2023
Ass
Rg

Fls 8986
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

bromazepam

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

3 mg e 6 mg

Fls 8987
Proc. Nº 023/2023
Ass

bromazepam

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

União Química

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimido 3 mg: embalagem contendo 20 ou 30 comprimidos.
Comprimido 6 mg: embalagem contendo 20 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de bromazepam 3 mg contém:
bromazepam.....3,0 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, corante amarelo de tartrazina, corante azul brilhante, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício e talco.

Cada comprimido de 6 mg contém:
bromazepam.....6,0 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, corante amarelo crepúsculo, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O bromazepam é indicado para ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas à síndrome de ansiedade. É indicado também para o uso adjuvante no tratamento de ansiedade e agitação associadas a transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor e esquizofrenia.
Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo a extremo desconforto e é grave ou incapacitante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O tratamento com bromazepam na dose de 6 a 30 mg diária mostrou-se eficaz no tratamento de ansiedade e síndrome de ansiedade/neurose. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] Por causa de sua meia-vida longa, bromazepam pode ser utilizado em dose única diária.[9]
O bromazepam tem sido indicado no tratamento de neurose ansiosa em pacientes que não respondem ao diazepam ou clordiazepóxido.[5]
O bromazepam é eficaz na redução de sintomas cardiovasculares e gastrintestinais psicossomáticos.[10, 11]
O bromazepam mostrou-se benéfico no tratamento de fobia e sintomas obsessivos.[12] No tratamento de ansiedade generalizada, o tratamento que utiliza 3 mg de bromazepam, duas vezes ao dia, foi similar ao tratamento que utiliza alprazolam 0,5 mg, duas vezes ao dia[8]. Do mesmo modo, o tratamento para ansiedade que utiliza bromazepam foi similar ao tratamento que utiliza buspirona.[13]
Diversos estudos mostraram que o bromazepam é tão eficaz quanto o diazepam no tratamento de neuroses de ansiedade[1, 2, 4, 14] e também no tratamento de ansiedade pré-operatória.[15] O bromazepam é tão eficaz quanto o lorazepam no tratamento de ansiedade generalizada e resulta em menos efeitos adversos, o que favorece a adesão ao tratamento.[16]

Referências bibliográficas
1. Anon: bromazepam, a new anxiolytic: a comparative study with diazepam in general practice. J Roy Coll Gen Pract 1984; 34:509-512.
2. Lapierre YD, Oyewumi LK, Ghadirian A *et al*: A placebo-controlled study of bromazepam and diazepam in anxiety neurosis. Curr Ther Res 1978; 23:475-484.
3. Modestin J & Hodel J: Lorazepam (Temesta) versus bromazepam (Lexotanil). Controlled crossover study. Munchen Med Wochenschr 1976; 118:1335-1336.
4. De Geyter J, Dumont E & Steiner P: Clinical assay of a new tranquilizer, Lexotan, in the treatment of neurotic troubles. Sem Hop Ther 1975; 51:247-252.
5. Kerry RJ, McDermott CM & Orme JE: bromazepam, medazepam, chlordiazepoxide in treatment of neurotic anxiety. Br J Psychiatry 1974; 124:485-486.
6. Rickels K, Pereira-Ogan JA, Chung HR *et al*: bromazepam and phenobarbital in anxiety: a controlled study. Curr Therap Res 1973; 15:679-690.
7. McLeod WR, Mowbray RM & Davies B: Trials of RO 5-3350 and diazepam for anxiety symptoms. Clin Pharmacol Ther 1970, 11:856-861.
8. Bertolino A, Mastucci E, Porro V *et al*: Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a controlled clinical trial. J Int Med Res 1989; 17:455-460.
9. Montandon A & Halpern A: Treatment of functional disorders of patients of a medical outpatient department with bromazepam in a single daily dose. Ther Umsch 1977; 34:701-707.
10. Matteoli E, Lampagnani E, Zaini G *et al*: The therapy of functional cardiovascular disturbances with a new benzodiazepine derivative. Minerva Med 1974; 65:2481-2484.
11. Bianchi A, DeMarino V & Baiano G: Experimental studies in guinea pigs of the behavioral and electrocardiographic effects of bromazepam. Clinical research on its use in the treatment of some psychosomatic syndromes. Clin Ter 1975; 73(5):441-459.

Fls 8988
Proc. Nº 023/2023
Ass.

12. Grattarola FR & Morgando E: Clinical investigations with a new benzodiazepine derivative, bromazepam (RO 5-3350) in the treatment of phobic-obsessive symptoms. Minerva Med 1973; 64:2107-2111.
13. Sacchetti E, Zerbini O, Banfi F *et al*: Overlap of buspirone with lorazepam, diazepam and bromazepam in patients with generalized anxiety disorder: findings from a controlled, multicentre, double-blind study. Hum Psychopharmacol 1994; 9:409-422.
14. Carlier L *et al*: Open and double-blind clinical study of a new benzodiazepine in neurotic disturbances. Ars Medici 1974; 29:935-944.
15. Chalmers P & Horton JN: Oral bromazepam in premedication. A comparison with diazepam. Anesthesia 1984; 39:370-372.
16. Fontaine R, Chouinard G & Annable L: Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. Am J Psychiatry 1984; 141:848.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neutrotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no canais pós-sinápticos transmembrana de Ion cloreto. Doses baixas de bromazepam reduzem seletivamente a tensão e a ansiedade. Em doses elevadas, aparecem as propriedades sedativas e relaxantes musculares. A ação de bromazepam começa cerca de 20 minutos depois da sua administração.

Farmacocinética

Absorção

Bromazepam é rapidamente absorvido e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas duas horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de bromazepam (em comparação com a administração endovenosa) é de 60%, e a biodisponibilidade relativa (comparada à administração oral na forma líquida) é de 100%. Alimentos podem reduzir a biodisponibilidade de bromazepam, entretanto, sua relevância clínica não foi estabelecida. Durante a administração de doses múltiplas de bromazepam, a extensão da absorção permanece constante; as concentrações previstas no estado de equilíbrio são observadas e confirmam a cinética linear para o fármaco. As concentrações previstas no estado de equilíbrio são observadas e confirmam a cinética linear para o fármaco. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em cerca de 5 – 9 dias. Após doses orais múltiplas de 3 mg administradas três vezes ao dia, a concentração máxima medida de bromazepam no estado de equilíbrio foi de 120 ng/mL, o que é de 3 a 4 vezes superior ao observado após uma dose única de 3 mg.

Distribuição

Após absorção, bromazepam é rapidamente distribuído no corpo. Em média, 70% de bromazepam é ligado às proteínas plasmáticas por interação hidrofóbica e os ligantes são albumina e ácido α1-glicoproteína. Seu volume de distribuição é cerca de 50 litros.

Metabolismo e eliminação

O bromazepam é extensivamente metabolizado no fígado. Nenhum metabólito com uma meia-vida mais longa que a do fármaco de origem é formado. Do ponto de vista quantitativo, predominam dois metabólitos: 3-hidroxi-bromazepam (menos ativo que bromazepam) e 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina (inativo). Bromazepam é metabolizado, pelo menos em parte, através de citocromo P450 (CYP450). No entanto, as isoenzimas CYP específicas envolvidas não foram identificadas. Ainda assim, observações que um forte inibidor de CYP3A4 (itraconazol) e um inibidor moderado de CIP2C9 (fluconazol) não resultaram em nenhum efeito sobre a farmacocinética de bromazepam sugerem que estas isoenzimas não estão envolvidas de uma forma mais extensa no metabolismo deste fármaco. A pronunciada interação com a fluvoxamina (ver item "Interações Medicamentosas") indica a coparticipação da CYP1A2.

Bromazepam apresenta meia-vida de eliminação de, aproximadamente, 20 horas e a depuração plasmática (clearance) é cerca de 40 mL/min. O metabolismo é a via principal de eliminação do fármaco. A recuperação urinária de bromazepam intacto é somente 2 % e de conjugados glicuronados de 3-hidroxi-bromazepam e da 2(2-amino-5bromo-3hidroxibenzoil) piridina é de 27 % e 40 % da dose administrada, respectivamente.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Pacientes idosos podem ter concentrações máximas significativamente mais elevadas, menor volume de distribuição, fração sérica livre aumentada, menor depuração e, portanto, também uma meia-vida de eliminação prolongada. Isso indica que as concentrações de bromazepam no estado de equilíbrio, a qualquer taxa de dosagem administrada, serão em média quase duas vezes mais elevadas em um indivíduo idoso, em comparação a um indivíduo mais jovem.

Insuficiência renal

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado e nenhum dado farmacocinético populacional foi coletado em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi realizado e nenhum dado farmacocinético populacional foi coletado em pacientes com insuficiência hepática.

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos não revelaram nenhuma evidência de um potencial carcinogênico para bromazepam.

Genotoxicidade

O bromazepam não foi genotóxico em testes *in vitro* e *in vivo*.

Prejuízo da fertilidade

A administração oral diária de bromazepam não causou nenhum efeito na fertilidade e no desempenho reprodutivo geral de ratos.

Toxicidade reprodutiva

Ao administrar bromazepam a ratas prenhes, foram observados aumento da mortalidade fetal, aumento na taxa de fetos que morreram antes do parto e redução na sobrevida de fetos. Não foi detectado efeito teratogênico em estudos de embriotoxicidade/teratogenicidade em doses de até 125 mg/kg/dia.

Após administração oral de doses até 50 mg/kg/dia a coelhas prenhes, foram observados redução no ganho de peso materno, redução do peso fetal e aumento na incidência de reabsorções.

Fls 8989
Proc. Nº 023/2023
Ass

4. CONTRAINDICAÇÕES

O bromazepam é contraindicado a pacientes com:
- Hipersensibilidade conhecida aos benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente do produto
- Insuficiência respiratória grave
- Insuficiência hepática grave, uma vez que benzodiazepínicos podem desencadear encefalopatia hepática
- Síndrome de apneia do sono.

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

Dependência

O uso de benzodiazepínicos e agentes similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica desses fármacos. O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e a duração do tratamento. É maior também em pacientes com antecedentes de abuso de álcool ou drogas.

Portanto, o bromazepam deve ser usado com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. O abuso tem sido mais comumente relatado em toxicodependentes de mais de uma droga.

Abstinência

Se houver desenvolvimento de dependência, a interrupção do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência, que podem consistir em cefaleia, diarreia, mialgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade. Em casos graves, os sintomas a seguir podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesias em extremidades, hipersensibilidade à luz, ruídos ou contato físico, alucinações ou convulsões (ver item "9. Reações adversas").

Quando os benzodiazepínicos são usados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver quando há substituição por um benzodiazepínico com meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta.

Ansiedade rebote

Ansiedade rebote, uma síndrome transitória, em que há recidiva dos sintomas que levaram ao tratamento com bromazepam em forma aumentada, pode ocorrer na abstinência ao tratamento e ser acompanhada por outras reações, incluindo alterações do humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação.

Como o risco de fenômenos de abstinência e rebote é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se que as doses sejam reduzidas gradualmente.

Amnésia

Os benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas elevadas (documentadas com 6 mg), havendo aumento do risco com doses maiores.

Duração do tratamento

Quando o tratamento for iniciado, pode ser útil informar ao paciente que a duração do tratamento é limitada e explicar precisamente como a dose deverá ser diminuída progressivamente. É importante que o paciente esteja ciente da possibilidade de aparecimento de fenômeno de rebote, que pode ocorrer durante a descontinuação do tratamento (ver "Dependência" e "Abstinência" nesse item).

Precauções gerais

Uso concomitante do álcool/depressores do sistema nervoso central

O uso concomitante de bromazepam com álcool e/ou depressores do sistema nervoso central deve ser evitado. Esse uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de bromazepam, possivelmente incluindo sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular relevante clinicamente que podem resultar em coma e morte (ver item "6. Interações medicamentosas").

História médica de abuso de álcool ou drogas

O bromazepam deve ser utilizado com extrema precaução em pacientes com uma história clínica de uso de álcool ou drogas.

Tolerância

Alguma perda de resposta aos efeitos de bromazepam pode se desenvolver após o uso repetido durante um período prolongado.

Os benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão (pode aumentar a possibilidade de suicídio nesses pacientes).

Os benzodiazepínicos não são recomendados para o tratamento primário de transtorno psicótico.

Grupos específicos de pacientes

Em pacientes com *miastenia gravis*, recomenda-se cuidado ao se prescrever bromazepam, em razão da fraqueza muscular preexistente. Recomenda-se cuidado especial em pacientes com insuficiência respiratória crônica, por causa do risco de depressão respiratória.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência Lapp de lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar este medicamento pois contém lactose.

Insuficiência hepática

Os benzodiazepínicos podem desencadear episódios de encefalopatia hepática em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item "4. Contraindicações"). Deve-se ter especial cuidado ao administrar bromazepam a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Reações psiquiátricas e "paradoxais"

As reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos podem ocorrer quando utilizando benzodiazepínicos. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais propensas a ocorrer em crianças e em idosos.

Pacientes pediátricos

O uso em crianças é restrito ao tratamento de terror noturno (Vela, 1982), como medicação pré-anestésica (Shimoyama, 1990) ou no tratamento de convulsões parciais (Nakamigawa, 1989).

Fls 8990
Proc. Nº 023/2023
Ass

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	**Parâmetros**
≥ 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 < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara
Não pode ser estimada	Desconhecida

Sistemas	**Frequência**	**Reação adversa**
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda.
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia.
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase[1],

Fls 8991
Proc. Nº 023/2023
Ass

		aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor.
	Comum	Amnésia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5].
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido.
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido.
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecida	Efusão pleural.
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7].
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofias gengivais, aumento da glândula parótida.

Fls 8992
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome de Fanconi[9], falência renal, nefrite do túbulo-intersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, *rash* cutâneo.
	Incomum	Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Alteração de tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele.
	Desconhecida	Síndrome mielodisplásica.
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia.
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia.

Fls 8993
Proc. Nº 023/2023
Ass

Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade.
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorreia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia.
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção.
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão.

[1] Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

[2] Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

[3] Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

Fls 8994
Proc. Nº 023/2023
Ass

[4] Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

[5] Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio, mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.

[6] Reversíveis ou irreversíveis.

[7] Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

[8] Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

[9] Observada primariamente em crianças.

[10] Reversíveis.

[11] Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.

[12] Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

População pediátrica

O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).
Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da Vigilância Sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anivsa.

10. SUPERDOSE

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.
A presença de teor de sódio nas formulações de **EPILENIL®** pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.
Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.
Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese

biolab
FARMACÊUTICA

Fls 8995
Proc. Nº 023/2023
Ass

varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

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

DIZERES LEGAIS

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

Registro MS – 1.0974.0046

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan 49

Jandira SP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12

Indústria Brasileira

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

biolab
FARMACÊUTICA

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/05/2023	-	10450 – SMILAR – 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 usar este medicamento? **VPS:** 5. Advertências e precauções	VP/VPS	500 mg X 50 com rev
30/08/2022	4628509/22-1	10450 – SMILAR – 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 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? **VPS:** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	500 mg X 50 com rev

Fls 8996
Proc. Nº 023/2023
Ass

30/05/2022	4227056/22-5	10450 – SMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 3. Características farmacológicas	VPS	500 mg X 50 com rev
25/02/2022	0719072/22-1	10450 – SMILAR – 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 usar este medicamento? **VPS:** 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	500 mg X 50 com rev
07/01/2022	0095595/22-8	10450 – SMILAR – 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 usar este medicamento? **VPS:** 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	500 mg X 50 com rev
05/07/2021	---	10450 – SMILAR – 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 usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS:**	VP/VPS	500 mg X 50 com rev

Fls 8997
Proc. Nº 023/2023
Ass.

biolab
FARMACÊUTICA

							3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas		
23/04/2021	1555812/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 9. Reações adversas	VPS	500 mg X 50 com rev
24/03/2020	0888539/20-7	10450 – SIMILAR – 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 usar este medicamento? **VPS:** 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	500mg x 50 com rev
27/02/2020	0596468/20-7	10450 – SIMILAR – 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 usar este medicamento? **VPS:** 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	500mg x 50 com rev
22/11/2019	3223630/19-1	10450 – SIMILAR – 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 usar este medicamento? **VPS:** 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	500mg x 50 com rev
10/06/2019	0511992/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	n/a	n/a	n/a	n/a	**VP:** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **VPS:**	VP/VPS	500mg x 50 com rev

Fls 8998
Proc. Nº 023/2023
ASS

		Texto de Bula – RDC 60/12					3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		
31/07/2018	0764464/18-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 6. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	500mg x 50 com rev
23/05/2018	0413198/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VPS	500mg x 50 com rev
12/06/2017	1165429/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VPS	500mg x 50 com rev
11/01/2017	0051669/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 6. Interações Medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	500mg x 50 com rev

Fls 8999
Proc. Nº 023/2023
Ass.

biolab
FARMACÊUTICA

26/09/2016	2322736/16-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	5.Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	500mg x 50 com rev
11/05/2016	----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres legais	VP/ VPS	250mg x 25 cap
16/03/2016	1363164/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 1. Indicações 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VPS	500mg x 50 com rev
01/03/2016	1323966160	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	500mg x 50 com rev
01/06/2015	0481674159	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	n/a	n/a	n/a	n/a	**VP:** Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento?	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mg x 50 com rev

Fls 9000
Proc. Nº 023/2023

		Texto de Bula – RDC 60/12					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? **VPS:** Identificação do medicamento 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas		
26/08/2014	0706941/14-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mg x 50 com rev
07/08/2014	0645143/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VPS:** 5. Advertências e precauções. 6. Interações Medicamentosas. 9. Reações adversas. 10. Superdose. Dizeres legais.	VPS	250mg x 25 cap 500mg x 50 com rev

Fls 9001
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

10/10/2013	0853297/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mg x 50 com rev

Fls 9002
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9003
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

Epilenil®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

576,20 mg valproato de sódio

(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Fls 9004
Proc. Nº 023/2023
Ass.

biolab
FARMACÊUTICA

Epilenil®
valproato de sódio

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 500 mg: embalagem com 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

valproato de sódio ..... 576,20 mg

(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, povidona, talco, estearato de magnésio, acetoftalato de celulose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, dietilftalato, álcool isopropílico e cloreto de metileno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epilepsia: EPILENIL® é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O valproato de sódio é a substância ativa do EPILENIL® que é convertido a ácido valproico e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal.

O tratamento com EPILENIL®, em alguns casos, pode produzir sinais de melhora já nos primeiros dias de tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se alcançar os efeitos benéficos. Seu médico dará a orientação no seu caso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

EPILENIL® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

EPILENIL® é contraindicado para uso por pacientes com:

Fls 9005
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula;
- Conhecida Síndrome de Alpers-Huttenlocher e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir a Síndrome;
- Doença no fígado ou disfunção no fígado significativa;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) – desordem genética rara que pode resultar em acúmulo de amônia no sangue;
- Porfiria – distúrbio genético raro que afeta parte da hemoglobina do sangue.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais: recomenda-se fazer contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento, periodicamente e depois, pois pode haver alteração nas plaquetas e coagulação sanguínea. O aparecimento de hemorragia, manchas roxas ou desordem na capacidade natural de coagulação do paciente são indicativos para a redução da dose ou interrupção da terapia.

EPILENIL® pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente.

Hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) / Disfunção hepática: houve casos fatais de insuficiência do fígado em pacientes recebendo valproato de sódio, usualmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando o medicamento for administrado em pacientes com história anterior de doença no fígado. Toxicidade no fígado grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, estado de apatia, inchaço facial, falta de apetite e vômito. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, crianças, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica podem ter um risco particular de desenvolver toxicidade no fígado. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção do fígado significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção do fígado progrediu apesar da descontinuação do medicamento. Na presença destes sintomas, o médico deve ser imediatamente procurado.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Fls 9006
Proc. Nº 023/2023

biolab
FARMACÊUTICA

Pancreatite (inflamação do pâncreas): pacientes e responsáveis devem estar cientes que dor abdominal, enjoo, vômito e/ou falta de apetite, podem ser sintomas de pancreatite. Na presença destes sintomas, deve-se procurar o médico imediatamente, pois casos de pancreatite envolvendo risco à vida foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, e outros após vários anos de uso. Houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato de sódio.

Comportamento e ideação suicida: pacientes tratados com valproato de sódio devem ser monitorados para emergências ou piora da depressão, pensamentos sobre automutilação, comportamento ou pensamentos suicidas, e/ou qualquer mudança incomum de humor ou comportamento. Ideação suicida pode ser uma manifestação de transtornos psiquiátricos preexistentes e pode persistir até que ocorra remissão significante dos sintomas. Existem relatos de aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas nestes pacientes. Este risco foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. A supervisão de pacientes de alto risco deve acontecer durante a terapia medicamentosa inicial. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de INN com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue): a trombocitopenia pode estar relacionada à dose. O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá ser considerado pelo seu médico contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Hiperamonemia (excesso de amônia no organismo): foi relatado o excesso de amônia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente mesmo com testes de função do fígado normais. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue inexplicável, estado de apatia, vômito e mudanças no status mental durante o tratamento com EPILENIL® devem ser tratados imediatamente, e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia (queda de temperatura do corpo abaixo do normal). Se a amônia estiver elevada, o tratamento deve ser descontinuado.
Elevações sem sintomas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma pelo médico. Se a elevação persistir, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica (alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue), algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia.

Hipotermia (queda da temperatura central do corpo para menos de 35° C): tem sido relatada associada à terapia com valproato de sódio, em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato em conjunto, após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose

Fls 9007
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia (estado de apatia), confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: foram raramente relatadas após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e crianças. Os pacientes tipicamente, mas não exclusivamente, apresentaram febre e reações de sensibilidade na pele, com envolvimento de outros órgãos do corpo. Outras manifestações associadas podem incluir aumento dos gânglios, inflamação do fígado (hepatite), anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades no sangue, coceira, inflamação nos rins, diminuição do volume de urina, síndrome hepatorrenal (envolvendo o fígado e os rins), dor nas articulações e fraqueza. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato de sódio deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado pelo médico.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, aconselha-se consultar o seu médico imediatamente.

Aumento do risco de câncer: não é conhecido até o momento.

Aumento do risco de mutações: houve algumas evidências de que a frequência de aberrações cromossômicas poderia estar associada com epilepsia.

Fertilidade: a administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.
Amenorreia (ausência de menstruação), ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Fls 9008
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do medicamento devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso em crianças: a experiência com crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de toxicidade no fígado fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial de induzir doenças congênitas e crianças expostas ao produto durante a gravidez têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso.
Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.
Seu médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso em crianças expostas ao produto durante a gravidez;
- a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
- a paciente tenha entendido a necessidade de visitas regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- O médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);

Fls 9009
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

- O médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de doenças congênitas e distúrbios no desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- Para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com EPILENIL®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto à não utilização de métodos contraceptivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Fls 9010
Proc. Nº 023/2023
Ass.

biolab
FARMACÊUTICA

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.

Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Categoria de risco: D

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

Más formações congênitas: filhos de mulheres com epilepsia expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez apresentaram mais más formações congênitas. Esse risco é maior do que na população em geral (2-3%). Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos dos rins, vias urinárias e genitálias, defeitos nos membros e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao valproato também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva.

Transtornos de desenvolvimento: a exposição ao valproato de sódio durante a gestação pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O exato período gestacional predisposto a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio durante a gestação tem um maior risco de apresentar transtorno relacionado ao autismo em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio durante a gestação podem ter o risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas do sangue), hipofibrinogenemia (diminuição do fibrinogênio do sangue) e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. A afibrinogenemia (caso em que o sangue não coagula normalmente) também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes de fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.

Fls 9011
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Casos de hipoglicemia (baixos níveis de açúcar no sangue) foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinesia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis sanguíneos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto à descontinuação da amamentação ou da terapia com o medicamento deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Uma vez que este medicamento pode produzir alteração do sistema nervoso central, especialmente quando combinado com outras substâncias com efeito semelhante, por exemplo, álcool, os pacientes não devem realizar tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o uso do medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso esteja tomando alguns dos medicamentos a seguir, informe seu médico antes de iniciar o uso de EPILENIL®. Ele dará a melhor orientação sobre como proceder.

Medicamentos que administrados junto ao valproato podem alterar sua depuração:
Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona): aumentam a depuração do valproato
Antidepressivos: pouco efeito na depuração do valproato

Medicamentos com importante potencial de interação quando usados junto ao valproato de sódio, levando a alterações das concentrações do valproato no sangue:
Ácido acetilsalicílico: a concentração de valproato no sangue pode aumentar.
Antibióticos carbapenêmicos (ex: ertapenem, imipenem e meropenem): pode levar a redução significante de valproato no sangue.
Contraceptivos hormonais contendo estrogênio: pode haver diminuição de valproato no sangue e aumento das crises epilépticas.
Felbamato: pode levar ao aumento de valproato no sangue.
Rifampicina: pode levar ao aumento de valproato no sangue.
Inibidores da protease (ex: lopinavir, ritonavir e outros): podem diminuir os níveis de valproato no sangue.
Colestiramina: pode levar a uma diminuição nos níveis de valproato no sangue.

Fls 9012
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância: antiácidos, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, haloperidol, paracetamol, clozapina, lítio, lorazepam, olanzapina, rufinamida.

Medicamentos com outras interações:

Amitriptilina/nortriptilina: o uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. Considerar a diminuição da dose de amitriptilina/ nortriptilina na presença de valproato.

Carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): níveis sanguíneos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na administração em conjunto do valproato de sódio e da CBZ em pacientes epilépticos.

Clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode levar a estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

Diazepam: a administração conjunta de valproato de sódio aumentou a fração livre de diazepam.

Etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida.

Lamotrigina: sua dose deverá ser reduzida quando administrada em conjunto com valproato de sódio.

Fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade neurológica.

Fenitoína: há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

Propofol: pode ocorrer interação significante entre valproato de sódio e propofol, levando a aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando administrado em conjunto com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

Nimodipino: tratamento em conjunto com valproato de sódio pode aumentar a concentração sanguínea de nimodipino até 50%.

Tolbutamida: aumento de tolbutamida em pacientes tratados com valproato de sódio.

Topiramato e/ou acetazolamida: administração em conjunto com valproato de sódio foi associada a hiperamonemia (excesso de amônia no organismo), e/ou encefalopatia (alterações das funções do cérebro), além de hipotermia (queda na temperatura do corpo abaixo do normal). Os sintomas de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva ou vômito. Pessoas com atividade mitocondrial alterada do fígado podem requerer maior atenção.

Varfarina: o valproato de sódio aumentou a fração de varfarina no sangue.

Zidovudina: em alguns pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina diminuiu após a administração de valproato de sódio.

Quetiapina: a administração em conjunto com valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia (redução no número de neutrófilos no sangue) ou leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue).

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Fls 9013
Proc. Nº 023/2023
Ass

Irritação gastrointestinal: administrar o medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação gradual da dose a partir de um baixo nível de dose inicial pode evitar a irritação gastrointestinal.

Não ingerir EPILENIL® com bebidas alcoólicas.

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 EPILENIL® (valproato de sódio) 500 mg comprimidos revestidos em temperatura ambiente (15-30°C) e 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.

Características do medicamento
EPILENIL® é apresentado sob a forma de comprimido revestido amarelo elíptico, biconvexo, liso, contendo núcleo branco a levemente amarelado.

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?

Os comprimidos de EPILENIL® deverão ser engolidos inteiros, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

Epilepsia

Fls 9014
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

Dose inicial recomendada: 10-15 mg/kg/dia (única exceção nas crises de ausência 15mg/kg/dia). A dose deve ser aumentada, pelo médico, de 5 a 10 mg/kg/semana até a obtenção da resposta desejada, administrados em doses diárias divididas (2 a 3 vezes ao dia) para alguns pacientes. Dose máxima recomendada: 60 mg/kg/dia.

Em caso de uso em conjunto com outros medicamentos antiepilépticos, as dosagens desses podem ser reduzidas pelo médico em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada no começo do tratamento com valproato de sódio ou atrasada por uma a duas semanas em casos em que exista a preocupação de ocorrência de crises com a redução. A velocidade e duração desta redução do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser muito variável e os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante este período com relação a aumento da frequência das convulsões. Se a dose total diária exceder 300 mg ou 500 mg (conforme a prescrição médica), ela deve ser administrada de forma dividida. Seu médico dará a orientação necessária para o seu tratamento.

Interrupção do tratamento: Os anticonvulsivantes não devem ser descontinuados abruptamente nos pacientes para os quais estes fármacos são administrados para prevenir convulsões tipo grande mal, pois há grande possibilidade de precipitar um estado de mal epiléptico, com subsequente má oxigenação cerebral e risco de morte. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser prejudicial ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Medicamentos antiepilépticos não deverão ser descontinuados abruptamente em pacientes nos quais o medicamento é administrado para prevenir crises mais graves, devido à alta possibilidade de desenvolvimento de estado epiléptico com falta de oxigênio e risco à vida.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de EPILENIL® 15mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de comprimidos 300mg		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Entretanto, se estiver próximo do horário de tomar a próxima dose do medicamento, pule a dose esquecida.

Fls 9015
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

Não tome dois comprimidos de uma única vez para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A classificação da frequência das reações adversas deve seguir os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	**Parâmetros**
≥ 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 < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	Muito rara
Não pode ser estimada	Desconhecida

Sistemas	**Frequência**	**Reação adversa**
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia, púrpura
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1],

Fls 9016
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

			aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos
	Desconhecida		Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide
Alteração do sistema nervoso	Muito comum		Sonolência, tremor
	Comum		Amnésia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala
	Incomum		Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão
	Desconhecida		Asterixis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum		Zumbido no ouvido
	Incomum		Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem
	Desconhecida		Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum		Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe
	Desconhecida		Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum		Náusea[7]

Fls 9017
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

	Comum		Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7]
	Incomum		Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar
	Desconhecida		Distúrbios gengivais, hipertrofias gengivais, aumento da glândula parótida
Alteração urinária e renal	Incomum		Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária
	Desconhecida		Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite do túbulo-intersticial
Alteração nos tecidos e pele	Comum		Alopecia[10], equimose, prurido, rash cutâneo
	Incomum		Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia
	Desconhecida		Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum		Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular
	Desconhecida		Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico

Fls 9018
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

Alteração endócrina	Desconhecida		Hiperandrogenismo[12], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum		Diminuição do apetite, aumento do apetite
	Incomum		Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia
	Desconhecida		Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, resistência à insulina, obesidade
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum		Hemangioma de pele
	Desconhecida		Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum		Hipotensão ortostática, Pallor, desordem vascular periferal, vasodilatação
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum		Astenia
	Comum		Alteração na marcha, edema periférico
	Incomum		Dor no peito, edema facial, pirexia
	Desconhecida		Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida		Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum		Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal
	Desconhecida		Aumento das mamas, galactorreia, infertilidade masculina[12], menstruação irregular, ovário policístico
Alteração psiquiátrica	Comum		Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal
	Incomum		Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor

Fls 9019
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

		eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

[1] Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

[2] Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

[3] Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

[4] Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

[5] Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.

[6] Reversíveis ou irreversíveis.

[7] Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

Fls 9020
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

[8] Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

[9] Observada primariamente em crianças.

[10] Reversíveis.

[11] Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.

[12] Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não tome doses superiores às recomendadas pelo médico.

Doses muito altas podem causar alteração de consciência podendo chegar ao coma. Doses de EPILENIL® acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio do coração, pressão baixa e colapso/choque circulatório e coma profundo. Nesses casos, a pessoa deverá ser encaminhada imediatamente para cuidados médicos.

A presença de teor de sódio nas formulações de EPILENIL® pode resultar em excesso de sódio no sangue, quando administradas em doses acima do recomendado.

Em situações de superdosagem, a hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou o vômito irá variar de acordo com o tempo de ingestão.

Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário adequado. O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato de sódio sobre o sistema nervoso central, entretanto, como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com precaução em pacientes epilépticos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro MS – 1.0974.0046

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado por
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Rua Solange Aparecida Montan 49
Jandira SP 06610-015

Fls 9021
Proc. Nº 023/2023
Ass

biolab
FARMACÊUTICA

CNPJ 49.475.833/0014-12
Indústria Brasileira

Registrado por
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres 280
Taboão da Serra SP 06767-220
SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

biolab
FARMACÊUTICA

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/11/2019	---	10450 – SIMILAR – 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 usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e precauções	VP/VPS	500mg x 50 com rev
10/06/2019	0511992/19-8	10450 – SIMILAR – 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 usar este medicamento? VPS: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	500mg x 50 com rev
31/07/2018	0764464/18-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4 – O que devo saber antes de usar este medicamento? 6 – Como devo usar este medicamento?	VP	500mg x 50 com rev
23/05/2018	0413198/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	1 – Para que este medicamento é indicado? 2 – Como este medicamento funciona? 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	500mg x 50 com rev

Fls 9022
Proc. Nº 023/2023
Ass

							6 – Como devo usar este medicamento? 8 – Quais os males que este medicamento pode me causar?		
12/06/2017	1165429/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	500mgx 50 com rev
11/01/2017	0051669/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP	500mgx 50 com rev

Fls 9023
Proc. Nº 023/2023
Ass

26/09/2016	2322736/16-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP	500mgx 50 com ver
16/03/2016	1363164/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	**VP:** 1. Para que este medicamento é indicado?/ 3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
03/03/2016	1323966160	10450 – SIMILAR – 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 usar este medicamento?/ 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

Fls 9024
Proc. Nº 023/2023
Ass

01/06/2015	0481674159	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	VP: 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?/ 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Identificação do medicamento /4. Contraindicações/ 5. Advertências e Precauções/6. Interações Medicamentosas/8. Posologia e Modo de Usar/ 9. Reações Adversas	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
26/08/2014	0706941/14-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais.	VP/ VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

Fls 9025
Proc. Nº 023/2023
Ass

07/08/2014	0645143/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	As bulas de Epilenil apresentam alterações de acordo com os itens: 5. Advertências e precauções. 6. Interações Medicamentosas. 9. Reações adversas. 10. Superdose. Dizeres legais.	VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev
10/10/2013	0853297/13-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	250mg x 25 cap 500mgx 50 com rev

Fls 9026
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fls 9027
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

fenobarbital

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

100 mg

Fls 9028
Proc. Nº 023/2023
Ass

fenobarbital

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

União Química
farmacêutica nacional S/A

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimido 100 mg: embalagem contendo 30 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:
fenobarbital ..... 100 mg
Excipientes: celulose microcristalina, amido, manitol, croscarmelose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fenobarbital é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido a 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.[1] envolvendo 117 pacientes com história 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 [2] 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.* [3] publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 2.455 pacientes com epilepsia prévia diagnosticada. 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 descontinuou a medicação.

Referências Bibliográficas
1. ISMAEL, S. The efficacy of Phenobarbital in Controlling Epilepsy in Children.1990. Paediatrica Indonesiana 30: Pags. 97 – 109.
2. NIMAGA, K.; DESPLATS, D.; DUOMBO, O.; FARNARIER, G. Treatment with phenobarbital and monitoring of epileptic patients in rural Mali. Bulletin of the World Health Organization. 2002. Pags. 532 – 537.
3. WANG, W. Z., *et al.* Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large-community-based intervention trial in rural China. Lancet Neurol. Volume 5. January 2006 Pags: 46 – 52.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O fenobarbital é 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
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 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

Fls 9029
Proc. Nº 023/2023
Ass

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
O fenobarbital 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 (ver subitem "Gravidez e lactação" e item "5. Advertências e precauções".).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Contraindicações absolutas do fenobarbital:
- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- Em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (ver item "5. Advertências e Precauções")
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir: ver item "6. Interações medicamentosas".

Contraindicações relativas do fenobarbital:
- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: ver item "6. Interações medicamentosas";
- uso durante a lactação: ver subitem "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e precauções".

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: O fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (ver item "4. Contraindicações" e ver subitem "Gravidez e Lactação"). O fenobarbital 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 fenobarbital anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

- O fenobarbital 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 meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de 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. 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.

Fls 9030
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Gravidez e lactação
Gravidez
O fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (ver item "4. 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 demonstraram 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 meta-análise (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 a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores do que 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 meta-análise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "in útero" 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 fenobarbital 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 fenobarbital, 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 6. 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:

Fls 9031
Proc. Nº 023/2023
Ass

- 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 (ver item "4. 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 fenobarbital 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 poder ser prejudicadas.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

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 H_1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talidomida: 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.

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.

Associações contraindicadas (ver item "4. 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;
- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia do tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas;
- 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 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

Fls 9032
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 hipotireoidismo clínico em pacientes com hipotireoidismo devido ao aumento do catabolismo do T3 e do T4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem do 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. O fenobarbital é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (ver item "4. 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.
- 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 fenobarbital
- 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 fenobarbital
- ácido valpróico: 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 valpróico e aumenta os metabólitos do ácido valpróico 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 do 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
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

Fls 9033
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Aspecto físico: comprimido branco, circular, biconvexo, vincado.

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.

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 fenobarbital 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 fenobarbital 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 (ver subitem "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e Precauções")

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 de 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 e síndrome de Stevens-Johnson, e 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 músculoesquelético 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.

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.

Fls 9034
Proc. Nº 023/2023
Ass

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registro MS – 1.0497.0285

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

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

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, Lote 06/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF - CEP 72.549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/03/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
04/2022	Gerado no momento do protocolo	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGIAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido 100 mg
03/12/2021	4761570/21-1	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido 100 mg
02/09/2021	3460058/21-8	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido 100 mg
30/04/2021	1664017/21-9	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP VPS	Comprimido 100 mg

Fls 9035
Proc. Nº 023/2023
Ass

							4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS		
25/11/2019	3251321/19-6	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 100 mg
26/10/2018	1033197/18-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	RESSUBMISSÃO	VP VPS	Comprimido 100 mg
26/04/2018	0337327/18-8	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA	VP VPS	Comprimido 100 mg
22/09/2017	2010135/17-0	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	Comprimido 100 mg

Fls 9036
Proc. Nº 023/2023
Ass

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
19/08/2015	0738098/15-4	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR 4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÃO; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 100 mg
19/11/2013	0972036/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/03/2004	046096/04-6	155 - GENERICO - Registro de Medicamento	30/07/2004	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Comprimido 100 mg

Fls 90377
Proc. Nº 0237/2023
Ass

Fls 9038
Proc. Nº 023/2023
Ass

União Química
farmacêutica nacional S/A

fenobarbital

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução oral

40 mg/mL

Fls 9039
Proc. Nº 023/2023
Ass.

fenobarbital

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

União Química farmacêutica nacional S/A

Solução oral

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução oral 40 mg/mL: embalagem contendo frasco de 20 mL.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (cerca de 40 gotas) contém:
fenobarbital ..... 40 mg (1 mg/gota
Veículo: glicerol, propilenoglicol, álcool etílico, sacarina sódica, hidróxido de sódio, corante vermelho ponceau – 4R, aroma de framboesa e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fenobarbital 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 solução oral pode ser comprovada no estudo de Cavallazzi [1] 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, hipnicas, 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.

Referências Bibliográficas
Cavallazzi L.O. Arq. Cat. Med.: Vol. 14 Nº 4 - Dezembro 1985

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O fenobarbital é 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
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 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
O fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

Fls 9040
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 (ver item "5. Advertências e Precauções" e ver subitem "Gravidez e Lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas do fenobarbital:

- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- Em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (ver item "5. Advertências e Precauções")
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofobusvir: ver item "6. Interações medicamentosas".

Contraindicações relativas do fenobarbital:

- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: ver item "6. Interações medicamentosas".
- uso durante a lactação: ver subitem "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e precauções".

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (ver item "4. Contraindicações" e ver subitem "Gravidez e Lactação" no item "5. Advertências e precauções"). O fenobarbital 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 fenobarbital anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

O fenobarbital 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 meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de 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

- 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. 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 D2 (1.200 a 2.000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D3.

Gravidez e lactação

Gravidez

O fenobarbital é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (ver item "Contraindicações").

As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita de gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões

Fls 9041
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma meta-análise (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 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 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 meta-análise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "in útero" 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 fenobarbital 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 fenobarbital, 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 K1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K1 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
A lactação não é recomendada (ver item "4. Contraindicações"), uma vez que a 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 fenobarbital 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.

Fls 9042
Proc. Nº 023/2023
Ass

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 H_1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talidomida: 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.

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 suas exposições sistêmicas, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (ver item "4. 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;
- 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 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 hipotireoidismo clínico em pacientes com hipotireoidismo devido ao aumento do catabolismo do T3 e do T4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem do 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. O fenobarbital é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (ver item "4. Contraindicações").
- ritonavir, simepravir, 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.

Fls 9043
Proc. Nº 023/2023
Ass

- 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.
- 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 fenobarbital
- 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 fenobarbital
- ácido valpróico 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 valpróico e aumenta os metabólitos do ácido valpróico 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 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

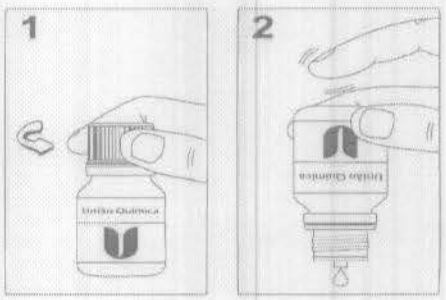
Aspecto físico: solução límpida, rosa, odor de framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre (Figura 1);
2 - 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 (Figura 2).



As gotas devem ser diluídas em água.

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada;
Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

Fls 9044
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 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 fenobarbital 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 fenobarbital 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 (ver subitem "Gravidez e lactação" no item "5. Advertências e Precauções").

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 de 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 de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, e 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 músculoesquelético 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.

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
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;

Fls 9045
Proc. Nº 023/2023
Ass

- 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registro MS – 1.0497.1330

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

SAC 0800 011 1559

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

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conj. 11, Lote 06/12,
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72.549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/03/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
04/2022	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL
		10452 – GENERICO –					3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
02/12/2021	4740068/21-4	Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL
02/09/2021	3460478/21-7	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL
30/04/2021	1664151/21-5	10452 – GENERICO –	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL

Fls 9046
Proc. nº 023/2023

		Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS		
25/11/2019	3251053/19-5	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL
26/10/2018	1033218/18-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	RESSUBMISSÃO	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL
26/04/2018	0334307/18-3	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3.CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL

Fls 9047
Proc. Nº 023/2023
Ass

							PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA		
22/09/2017	2010136/17-8	10452 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL
							3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
23/09/2015	0849973/15-0	1418 – GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS;	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL

Fls 9048
Proc. Nº 023/2023
Ass
10

							9.REAÇÕES ADVERSAS		
19/11/2013	0971974/13-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/01/2006	008240/06-6	155 - GENERICO - Registro de Medicamento	24/03/2006	VERSÃO INICIAL	VP VPS	Solução oral 40 mg/mL

Fls 9049
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9030
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pamergan®

cloridrato de prometazina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido revestido

25 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9051
Proc. Nº 023/2023
Ass

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pamergan®
cloridrato de prometazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 25 mg de cloridrato de prometazina.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de prometazina.....28,205 mg*
* equivalente a 25mg de prometazina base
excipiente q.s.p. .....1 comprimido revestido
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, talco, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, macrogol 400, polissorbato 80, corante amarelo FD&C nº 06 e nº 10 e macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pamergan® é indicado no tratamento sintomático de todos os distúrbios incluídos no grupo das reações anafiláticas e alérgicas. Graças à sua atividade antiemética, é utilizado também na prevenção de vômitos do pós-operatório e das náuseas de viagens.
Pode ser utilizado, ainda, na pré-anestesia e na potencialização de analgésicos, devido à sua ação sedativa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo randomizado, duplo-cego avaliou a eficácia da prometazina e ondansetrona utilizadas por via endovenosa em casos agudos de náuseas e vômitos. A prometazina demonstrou ação com 30 minutos após ser aplicada por via endovenosa e foi eficaz na redução de náuseas e vômitos (Braude, Crandall, 2008). A prometazina é considerada uma medicação adequada quando se deseja a melhora da náusea e vômito associada a uma sedação do paciente (Patanwala et al. 2009).

A prometazina tem sido utilizada, por vezes, em associação com outros medicamentos, como um medicamento para sedação em diferentes situações. Estudo realizado por Huf *et al* (2007) demonstrou que o uso da prometazina associada ao haloperidol mostrou-se superior ao haloperidol isolado para causar uma rápida sedação em pacientes com distúrbios psiquiátricos. O uso da prometazina como medicação pré-anestésica mostrou-se segura e efetiva quando associado a um opioide para uma sedo-analgesia em pacientes submetidos à ressecção transuretral de próstata com anestesia local (Chander, 2000).

O uso da prometazina também tem sido descrita com boa ação em pacientes sob cuidados paliativos (Rosengarten, 2009) e como medicação associada ao hidrato de cloral para sedação em pacientes submetidos a tratamento dentário (Dallman, 2001).

A prometazina tem sido demonstrada como uma medicação eficaz na inibição das vias da dor e tem sido utilizada como uma medicação pré-anestésica. Estudo realizado por Chia et al (2004) demonstrou em um estudo duplo-cego, randomizado, com mulheres submetidas a histerectomia abdominal total, que o uso pré-operatório da prometazina reduziu o consumo pós-operatório de morfina, comparado aos pacientes que receberam placebo. Além disso, os pacientes do grupo da prometazina apresentaram, nas 24 horas iniciais, uma incidência menor de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Fls 9052
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referência bibliográfica

(1) Braude D, Crandall C. *Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial.* Acad Emerg Med. 2008 Mar;15(3):209-15.

(2) Patanwala AE, Amini R, Hays DP, Rosen P. *Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department.* J Emerg Med. 2010 Sep; 39(3):330-6

(3) Huf G, al. TREC Collaborative Group. *Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine.* BMJ. 2007 Oct 27;335(7625):869.

(4) Chander J, et al. *Safety and efficacy of transurethral resection of the prostate under sedoanalgesia.* BJU Int. 2000 Aug;86(3):220-2.

(5) Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. *Palliative sedation at home.* J Palliat Care. 2009 Spring;25(1):5-11.

(6) Dallman JA, et al. *Comparing the safety, efficacy and recovery of intranasal midazolam vs. oral chloral hydrate and promethazine.* Pediatr Dent. 2001 Sep-Oct;23(5):424-30.

(7) Chia YY, et al. *The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative, and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy.* Acta Anaesthesiol Scand. 2004 May; 48(5):625-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A prometazina é um anti-histamínico de uso sistêmico que age em nível do sistema respiratório, do sistema nervoso e da pele. A prometazina é um derivado fenotiazínico de cadeia lateral alifática, que possui atividade anti-histamínica, sedativa, antiemética e efeito anticolinérgico. A ação geralmente dura de quatro a seis horas.

Como um anti-histamínico, ele age por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina. A prometazina se caracteriza por apresentar:

- Efeito sedativo acentuado de origem histaminérgica e adrenolítica central, nas doses habituais;
- Efeito anticolinérgico que explica o aparecimento dos efeitos indesejáveis periféricos;
- Efeito adrenolítico periférico, que pode interferir na hemodinâmica (risco de hipotensão ortostática).

Os anti-histamínicos apresentam em comum a propriedade de se opor, por antagonismo competitivo mais ou menos reversível, aos efeitos da histamina, principalmente sobre a pele, os vasos e as mucosas conjuntival, nasal, brônquica e intestinal.

Farmacocinética

A biodisponibilidade da prometazina está compreendida entre 13% e 49%. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 1h 30 min. a 3 horas. O volume de distribuição é elevado em razão da lipossolubilidade da molécula, de cerca de 15 L/kg. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (entre 75% e 80%); sua meia-vida plasmática está compreendida entre 10 e 15 horas após administração oral. Concentra-se nos órgãos de eliminação: fígado, rins e intestinos. O metabolismo consiste em sulfoxidação seguida de desmetilação. A depuração renal representa menos de 1% da depuração total e, em média 1% da quantidade de prometazina administrada é recuperada sob a forma inalterada na urina. Os metabólitos encontrados na urina, principalmente o sulfóxido, representam cerca de 20% da dose. A prometazina atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, ocorre risco de acúmulo dos anti-histamínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pamergan® comprimidos é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à prometazina, outros fenotiazínicos ou a qualquer componente da fórmula, por portadores de discrasias sanguíneas ou com antecedentes de agranulocitose com outros fenotiazínicos, por pacientes com risco de retenção urinária ligado a distúrbios uretroprostáticos e por pacientes com glaucoma, de ângulo fechado.

Pamergan® não deve ser utilizado em associação ao álcool e sultoprida. (vide **Interações Medicamentosas**). **Pamergan®** está contraindicado durante a amamentação. (vide **Advertências e Precauções**).

Pamergan® não deve ser utilizado em pacientes em coma ou sofrendo de depressão do sistema nervoso central por qualquer causa.

Fls 9053
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade (vide **Advertências e Precauções**).

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

Este medicamento contém LACTOSE

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Advertências

Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, urticária e angioedema foram relatadas com o uso de **Pamergan®**. Em caso de reação alérgica, o tratamento com **Pamergan®** deve ser descontinuado e o tratamento sintomático apropriado deve ser iniciado (vide **Reações Adversas**).

Pamergan® deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito ou agranulocitose.

Como tem sido relatada agranulocitose, é recomendada a monitorização regular do hemograma completo. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide **Reações Adversas**), e requer investigação hematológica imediata.

Todos os pacientes devem ser avisados de que, se tiverem febre, dor de garganta ou qualquer outra infecção, devem informar imediatamente o seu médico e submeter-se a um hemograma completo. O tratamento deve ser interrompido se forem observadas alterações marcadas (hiperleucocitose, granulocitopenia) no hemograma.

Devido ao risco de fotossensibilidade, a exposição ao sol ou à luz ultravioleta deve ser evitada durante ou logo após o tratamento.

A prometazina não deve ser usada em crianças com menos de dois anos de idade devido ao potencial risco de depressão respiratória fatal (vide **Contraindicações**).

Em caso de persistência ou de agravamento dos sintomas alérgicos (dispneia, edema, lesões cutâneas, etc.) ou de sinais associados de infecção viral, deve-se reavaliar o paciente e as condutas adotadas.

Houve relatos de casos de abuso de drogas com prometazina. O risco de abuso é maior em pacientes com histórico de abuso de drogas.

A administração prolongada de qualquer fenotiazina pode resultar em discinesia tardia, particularmente em idosos e crianças. As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais, ou álcool.

Assim como os neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, rigidez muscular, estado mental alterado, instabilidade nervosa autônoma e CPK (creatinofosfoquinase) elevada. Como esta síndrome é potencialmente fatal, a prometazina deve ser interrompida imediatamente e deve iniciar monitoramento clínico intensivo e tratamento sintomático.

A prometazina pode retardar o diagnóstico precoce de obstrução intestinal ou aumento da pressão intracraniana por meio da supressão do vômito.

A prometazina pode mascarar os sinais de alerta de ototoxicidade causada por medicamentos ototóxicos, como por exemplo, os salicilatos.

Precauções

O uso de prometazina deve ser evitado em crianças e adolescentes com sinais e sintomas sugestivos de Síndrome de Reye.

Pamergan® pode secar ou tornar as secreções pulmonares mais espessas, e prejudicar a expectoração. Logo, deve ser utilizado com precaução em pacientes com asma, bronquite ou bronquiectasia.

Pamergan® deve ser usado com precaução em pacientes que estejam em tratamento com tranquilizantes ou barbitúricos, pois poderá ocorrer potencialização da atividade sedativa.

Deve-se ter cuidado ao utilizar anti-histamínicos H_1, como **Pamergan®**, devido ao risco de sedação. A utilização combinada com outros medicamentos sedativos não é recomendada (vide **Interações Medicamentosas**).

Deve-se evitar o consumo de álcool e medicamentos que contenham álcool enquanto se estiver tomando este medicamento (vide **Interações Medicamentosas**).

A vigilância clínica e, eventualmente, eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptogênico dos fenotiazínicos.

Pamergan® deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações:
- em pacientes com doença arterial coronariana grave;
- em pacientes com obstrução do colo da bexiga;

Fls 9054
Proc. Nº 023/2023
Ass

- deve-se ter cautela em pacientes com obstrução piloroduodenal;
- indivíduos (especialmente os idosos) com sensibilidade aumentada à sedação, à hipotensão ortostática e às vertigens;
- em pacientes com constipação crônica por causa do risco de íleo paralítico;
- em eventual hipertrofia prostática;
- em indivíduos portadores de determinadas afecções cardiovasculares, por causa dos efeitos taquicardizantes e hipotensores das fenotiazinas;
- em casos de insuficiência hepática e/ou insuficiência renal grave por causa do risco de acúmulo;
- como as demais drogas sedativas ou depressoras do SNC, **Pamergan®** deve ser evitado em pacientes com história de apneia noturna;
- bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool devem ser evitados durante tratamento com **Pamergan®**.

Gravidez e amamentação

Não há dados suficientes sobre a teratogênese da prometazina em animais. Não foram observados efeitos fetotóxicos nem malformações em recém-nascidos de mães que receberam o produto, em um pequeno número de mulheres, até o momento. No entanto, seriam necessários estudos complementares para avaliar as consequências da administração da prometazina durante a gestação.

Nos recém-nascidos de mães tratadas com doses elevadas de anti-histamínicos anticolinérgicos, tal como a prometazina, foram descritos raramente sinais digestivos ligados às propriedades atropínicas das fenotiazinas (distensão abdominal, íleo paralítico, atraso na eliminação de mecônio, dificuldade para se alimentar, taquicardia, efeitos neurológicos, etc.). Por isso, durante a gravidez, **Pamergan®** só deve ser usado sob orientação médica, avaliando-se sempre a relação risco-benefício. Um ligeiro aumento do risco de malformações cardiovasculares tem sido colocado em evidência na espécie humana. Por consequência, recomenda-se que não seja utilizado durante os três primeiros meses de gestação.

No final da gestação, em casos de tratamento materno prolongado, há possibilidade de ocorrer sonolência ou hiperexcitabilidade no recém-nascido. Considera-se justificável manter o recém-nascido em observação quanto às funções neurológicas e digestivas, em caso de administração da prometazina à mãe no final da gestação.
O uso de **Pamergan®** não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.
Quando a prometazina foi administrada em altas doses durante o final da gravidez, ela causou distúrbios neurológicos prolongados na criança.
Não existem estudos disponíveis sobre toxicidade reprodutiva em animais.
Não existem dados relevantes sobre fertilidade em animais.

Considerando a possibilidade de sedação ou de excitação paradoxal do recém-nascido, e também dos riscos de apneia do sono causadas pelos fenotiazínicos, o uso deste medicamento não é recomendado durante a amamentação.

Pamergan® é excretado no leite materno. Existem riscos de irritabilidade e excitação neonatal. Não é recomendado o uso de **Pamergan®** durante a amamentação.
Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhar as pacientes a evitarem engravidar enquanto estiverem recebendo este medicamento. Aconselhar as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes.

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

Populações especiais

Idosos: os pacientes idosos, em razão das funções hepática e renal reduzidas, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente sintomas extrapiramidais, falta de coordenação motora e tremores, e por isso, recomenda-se cautela na administração de **Pamergan®** em idosos.

Crianças e adolescentes: a prometazina não deve ser utilizada em crianças menores de dois anos devido ao risco de depressão respiratória fatal.
O uso de prometazina deve ser evitado em crianças e adolescentes com sinais e sintomas sugestivos da Síndrome de Reye.

Os derivados da fenotiazina podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco

Fls 9055
Proc. Nº 023/2023
Ass

de aparecimento de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento de QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipocalemia e prolongamento QT adquirido (isto é, induzido por drogas). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes de iniciar o tratamento com um derivado da fenotiazina e conforme considerado necessário durante o tratamento (vide **Reações Adversas**).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
Pamergan® pode causar sonolência, tonturas e visão turva e pode afetar consideravelmente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-álcool
Associações desaconselhadas:
A associação com álcool aumenta os efeitos sedativos dos anti-histamínicos H_1. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa a condução de veículos e operação de máquinas. Por isso, recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool durante o tratamento.

Medicamento-medicamento
Pamergan® aumentará a ação de agente anticolinérgico, antidepressivo tricíclico, sedativo ou hipnótico.
Pamergan® deve ser evitado em pacientes que tomaram inibidores de monoamina oxidase nos 14 dias anteriores, e os inibidores de monoamina oxidase devem ser evitados durante a utilização de **Pamergan®**.
Agentes gastrointestinais que não são absorvidos (sais de magnésio, alumínio e cálcio, óxidos e hidróxidos): Pode ocorrer redução da absorção gastrointestinal de fenotiazinas. Tais agentes gastrointestinais não devem ser tomados ao mesmo tempo que as fenotiazinas (com pelo menos 2 horas de intervalo, se possível).

Metabolismo do citocromo P450 2D6:
Algumas fenotiazinas são inibidores moderados do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores do CYP2D6, como as fenotiazinas, e os substratos do CYP2D6. A coadministração de prometazina com amitriptilina/óxido de amitriptilina, um substrato do CYP2D6, pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos de amitriptilina/óxido de amitriptilina. Deve-se monitorar os pacientes quanto a reações adversas dependentes da dose associadas à amitriptilina/óxido de amitriptilina.

Drogas que reduzem o limiar de convulsões:
O uso concomitante de drogas indutoras de convulsões ou drogas que reduzem o limiar de convulsões deve ser cuidadosamente considerado devido à gravidade do risco para o paciente (ver item **"Advertências e Precauções"**).

Drogas com propriedades anticolinérgicas:
O uso concomitante de **Pamergan®** com drogas com propriedades anticolinérgicas aumenta o efeito anticolinérgico.

Associações desaconselhadas: A associação com sultoprida apresenta um risco maior de alterações do ritmo cardíaco ventricular, por adição dos efeitos eletrofisiológicos.
Associações a serem consideradas:
A ação sedativa da prometazina é aditiva aos efeitos de outros depressores do SNC, como derivados morfínicos (analgésicos narcóticos e antitussígenos), metadona, clonidina e compostos semelhantes, sedativos, hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes. Portanto, estes agentes devem ser evitados ou, então, administrados em doses reduzidas a pacientes em uso de prometazina.

A associação com atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida, neurolépticos fenotiazínicos) pode resultar em efeitos aditivos dos efeitos indesejáveis atropínicos como a retenção urinária, constipação intestinal e secura da boca. Evitar o uso com IMAO, pois estes prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos da prometazina.

Fls 9056
Proc. Nº 023/2023
Ass

Medicamento-exame laboratorial
Pamergan® deve ser descontinuado pelo menos 3 dias antes do início dos testes cutâneos, pois pode inibir a resposta cutânea à histamina, produzindo resultados falso-negativos.

É necessário cuidado especial quando a prometazina é usada concomitantemente com medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT (como antiarrítmicos, antimicrobianos, antidepressivos, antipsicóticos) para evitar a exacerbação do risco de prolongamento do intervalo QT.

Pamergan® pode interferir nos testes imunológicos de gravidez na urina produzindo resultados falso-positivos ou falso-negativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de conservação

Pamergan® comprimidos deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido 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/organolépticas:
O comprimido de **Pamergan®** é revestido, convexo amarelo e sem sulco.

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 recomendada de **Pamergan®** é: 2 a 6 comprimidos por dia.
Esta dose deve ser dividida em duas, três ou quatro vezes, reservando-se a maior fração para a noite. O comprimido de **Pamergan®** deve ser administrado com líquido, por via oral.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (≥1/10).
Reação comum (≥ 1/100 e <1/10).
Reação incomum (≥ 1/1.000 e <1/100).
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000).
Reação muito rara (< 1/10.000).
Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do Sistema Imunológico
Frequência desconhecida: reações alérgicas, incluindo urticária, angioedema e reação anafilática.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo
Frequência desconhecida: erupção cutânea, reação de fotossensibilidade.

Distúrbios do Sistema Nervoso
Muito comum: sedação ou sonolência.
Frequência desconhecida: Síndrome Neuroléptica Maligna, tonturas, dores de cabeça, efeitos extrapiramidais incluindo espasmos musculares, movimentos tipo tiques de cabeça e face.
Frequência desconhecida: a distonia, incluindo a crise oculogírica, geralmente é mais comum em crianças e adultos jovens, e geralmente ocorre nos primeiros 4 dias de tratamento ou após o aumento da dosagem.
Frequência desconhecida: efeitos anticolinérgicos, como íleo paralítico, risco de retenção urinária, boca seca, prisão de ventre, distúrbios de acomodação.
Os idosos são particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos e à confusão devido ao uso de

Fls 9057
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pamergan®.

Metabolismo e Distúrbios Nutricionais
Frequência desconhecida: diminuição do apetite.

Distúrbios gastrointestinais
Frequência desconhecida: desconforto epigástrico, boca seca.

Distúrbios oculares
Frequência desconhecida: visão turva.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático
Frequência desconhecida: discrasias sanguíneas incluindo anemia hemolítica, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica).

Distúrbios Renais e Urinários
Frequência desconhecida: retenção urinária.

Distúrbios Psiquiátricos
Frequência desconhecida: agitação, confusão e ansiedade.
Frequência desconhecida: bebês, recém-nascidos e prematuros são suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos da prometazina, enquanto outras crianças podem apresentar hiperexcitabilidade paradoxal, inquietação, pesadelos, desorientação.

Distúrbios Cardíacos
Frequência desconhecida: palpitações, arritmias, Prolongamento QT, torsades de pointes.

Distúrbios Vasculares
Frequência desconhecida: hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Frequência desconhecida: depressão respiratória, congestão nasal.

Distúrbios hepatobiliares
Frequência desconhecida: icterícia colestática.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração
Frequência desconhecida: cansaço.

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

10.SUPERDOSE
Os sintomas de superdose grave são variáveis. Eles são caracterizados em crianças por várias combinações de excitação, ataxia, incoordenação, atetose e alucinações, enquanto adultos podem tornar-se sonolentos e entrar em coma. Convulsões podem ocorrer tanto em adultos quanto em crianças: coma ou excitação podem preceder sua ocorrência. Pode se desenvolver taquicardia. Depressão cardiorrespiratória é incomum.
Doses altas podem causar arritmias ventriculares, incluindo prolongamento QT e torsades de pointes (vide **Reações Adversas**).

O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Lavagem gástrica deve ser feita o mais precocemente possível. Somente em casos extremos torna-se necessária a monitorização dos sinais vitais. A naloxona reverte alguns dos efeitos depressivos, mas não todos. Hipotensão severa, em geral, responde à administração de norepinefrina ou fenilefrina. Epinefrina não deve ser utilizada, já que seu uso em pacientes com bloqueio adrenérgico parcial pode abaixar ainda mais a pressão arterial. Experiências limitadas com diálise indicam que ela não é útil nestes casos.

Em caso de superdose de **Pamergan®**, tomar imediatamente todas as medidas apropriadas

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

III - DIZERES LEGAIS

Fls 9058
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Reg. MS Nº 1.0298.0042
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



R_0042_04

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	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/07/2022	Pendente	10450 – SIMILAR 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? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6- Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Fenergan (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 10/05/2022	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
04/11/2021	4355207/21-8	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional 5. Advertências e precauções	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
02/08/2021	3011932/21-2	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula do Profissional 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg

Fls 9059
SIC. Nº 023/2023
Ass

17/02/2021	0639916/21-9	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional: 9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
24/09/2018	0925127/18-8	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 3- Quando não devo usar este medicamento? 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 – Quais os males que este medicamento pode me causar? 9- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula do Profissional: 2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
21/11/2016	251187/16-4	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente 8 – Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional: 1- Indicações 5- Advertências e precauções 6- Interações medicamentosas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
23/06/2016	1972433/16-1	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
21/06/2016	1961557/16-4	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	Bula do Paciente I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg

Fls 9060
Proc. Nº 023/2023
Ass

26/05/2016	1823593/16-0	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 – Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional: 5 – Advertências e Precauções 9 – Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg
16/04/2014	0290426/14-8	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Fenergan® (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 16/12/2013.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25mg

Fls 9061
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9062
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pamergan®

cloridrato de prometazina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

25 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9063
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Pamergan®
cloridrato de prometazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 50 ampolas de 2 mL contendo 25 mg/mL de cloridrato de prometazina.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de prometazina.....28,205mg*
*equivalente a 25 mg de prometazina base
veículo estéril q.s.p. .....1 mL
Veículo: ácido acético, acetato de sódio tri-hidratado, hidróxido de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio, ácido gentísico e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Pamergan® é indicado no tratamento sintomático de todos os distúrbios incluídos no grupo das reações anafiláticas e alérgicas graças à sua atividade antiemética, é utilizado também na prevenção de vômitos do pós-operatório e de náuseas de viagens.
Pode ser utilizado, ainda, na pré-anestesia e na potencialização de analgésicos, devido à sua ação sedativa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudo randomizado, duplo-cego, avaliou a eficácia da prometazina e ondansetrona utilizadas por via endovenosa em casos agudos de náuseas e vômitos. A prometazina demonstrou ação com 30 minutos após ser aplicada por via endovenosa e foi eficaz na redução de náuseas e vômitos (Braude, Crandall, 2008). A prometazina é considerada uma medicação adequada quando se deseja melhora da náusea e vômito associada a uma sedação do paciente (Patanwala et al. 2009).

A prometazina tem sido utilizada, por vezes em associação com outros medicamentos, como um medicamento para sedação em diferentes situações. Estudo realizado por Huf et al (2007) demonstrou que o uso da prometazina associada ao haloperidol mostrou-se superior ao haloperidol isolado para causar uma rápida sedação em pacientes com distúrbios psiquiátricos. O uso da prometazina como medicação pré-anestésica mostrou-se segura e efetiva quando associado a um opioide para uma sedo-analgesia em pacientes submetidos à ressecção transuretral de próstata com anestesia local (Chander, 2000).

O uso da prometazina também tem sido descrita com boa ação em pacientes sob cuidados paliativos (Rosengarten, 2009) e como medicação associada ao hidrato de cloral para sedação em pacientes submetidos a tratamento dentário (Dallman, 2001).

A prometazina tem sido demonstrada como uma medicação eficaz na inibição das vias da dor e tem sido utilizada como uma medicação pré-anestésica. Estudo realizado por Chia et al (2004) demonstrou em um estudo duplo-cego, randomizado, com mulheres submetidas à histerectomia abdominal total, que o uso pré-operatório da prometazina reduziu o consumo pós-operatório de morfina, comparado aos pacientes que receberam placebo.

Além disso, os pacientes do grupo da prometazina apresentaram, nas 24 horas iniciais, uma incidência menor de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Fls 9064
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências bibliográficas

(1) Braude D, Crandall C. *Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial.* Acad Emerg Med. 2008 Mar;15(3):209-15.

(2) Patanwala AE, Amini R, Hays DP, Rosen P. *Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department.* J Emerg Med. 2009 Dec 17. [Epub ahead of print]

(3) Huf G, al. TREC Collaborative Group. *Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine.* BMJ. 2007 Oct 27;335(7625):869.

(4) Chander J, et al. *Safety and efficacy of transurethral resection of the prostate under sedoanalgesia.* BJU Int. 2000 Aug;86(3):220-2.

(5) Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. *Palliative sedation at home.* J Palliat Care. 2009 Spring;25(1):5-11.

(6) Dallman JA, et al. *Comparing the safety, efficacy and recovery of intranasal midazolam vs. oral chloral hydrate and promethazine.* Pediatr Dent. 2001 Sep-Oct;23(5):424-30.

(7) Chia YY, et al. *The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative, and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy.* Acta Anaesthesiol Scand. 2004 May;48(5):625-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A prometazina é um anti-histamínico de uso sistêmico que age em nível do sistema respiratório, do sistema nervoso e da pele. A prometazina é um derivado fenotiazínico de cadeia lateral alifática, que possui atividade anti-histamínica, sedativa, antiemética e efeito anticolinérgico. A ação geralmente dura de quatro a seis horas.

Como um anti-histamínico, ele age por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina.
A prometazina se caracteriza por apresentar:
- Efeito sedativo acentuado de origem histaminérgica e adrenolítica central, nas doses habituais;
- Efeito anticolinérgico que explica o aparecimento dos efeitos indesejáveis periféricos;
- Efeito adrenolítico periférico, que pode interferir na hemodinâmica (risco de hipotensão ortostática).

Os anti-histamínicos apresentam em comum a propriedade de se opor, por antagonismo competitivo mais ou menos reversível, aos efeitos da histamina, principalmente sobre a pele, os vasos e as mucosas conjuntival, nasal, brônquica e intestinal.

Farmacocinética

A biodisponibilidade da prometazina está compreendida entre 13% e 49%. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 1h 30 min. a 3 horas. O volume de distribuição é elevado em razão da lipossolubilidade da molécula, de cerca de 15 L/kg. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (entre 75% e 80%); sua meia-vida plasmática está compreendida entre 10 e 15 horas após administração oral. Concentra-se nos órgãos de eliminação: fígado, rins e intestinos. O metabolismo consiste em sulfoxidação seguida de desmetilação. A depuração renal representa menos de 1% da depuração total e, em média 1% da quantidade de prometazina administrada é recuperada sob a forma inalterada na urina. Os metabólitos encontrados na urina, principalmente o sulfóxido, representam cerca de 20% da dose. A prometazina atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, ocorre risco de acúmulo dos anti-histamínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pamergan® é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida à prometazina, outros fenotiazínicos ou a qualquer componente da fórmula, por portadores de discrasias sanguíneas ou com antecedentes de agranulocitose com outros fenotiazínicos, por pacientes com risco de retenção urinária ligado a distúrbios uretroprostáticos e por pacientes com glaucoma de ângulo fechado.
Pamergan® não deve ser utilizado em associação ao álcool e sultoprida. (vide **Interações Medicamentosas**).
Pamergan® está contraindicado durante a amamentação. (vide **Advertências e Precauções**).
Pamergan® não deve ser utilizado em pacientes em coma ou sofrendo de depressão do Sistema Nervoso Central por qualquer causa.

9065
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade (vide **Advertências e Precauções**).

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

Este medicamento contém LACTOSE

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, urticária e angioedema foram relatadas com o uso de **Pamergan®**. Em caso de reação alérgica, o tratamento com **Pamergan®** deve ser descontinuado e o tratamento sintomático apropriado deve ser iniciado (ver item **"Reações Adversas"**).

Pamergan® deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito ou agranulocitose.

Como tem sido relatada agranulocitose, é recomendada a monitorização regular do hemograma completo. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (ver item **"Reações Adversas"**), e requer investigação hematológica imediata.

Todos os pacientes devem ser avisados de que, se tiverem febre, dor de garganta ou qualquer outra infecção, devem informar imediatamente o seu médico e submeter-se a um hemograma completo. O tratamento deve ser interrompido se forem observadas alterações marcadas (hiperleucocitose, granulocitopenia) no hemograma.

Devido ao risco de fotossensibilidade, a exposição ao sol ou à luz ultravioleta deve ser evitada durante ou logo após o tratamento.

A prometazina não deve ser usada em crianças com menos de dois anos de idade devido ao potencial risco de depressão respiratória fatal (vide **Contraindicações**).

Em caso de persistência ou de agravamento dos sintomas alérgicos (dispneia, edema, lesões cutâneas, etc.) ou de sinais associados de infecção viral, deve-se reavaliar o paciente e as condutas adotadas.
Houve relatos de casos de abuso de drogas com prometazina. O risco é maior em pacientes com histórico de abuso de drogas.
A administração prolongada de qualquer fenotiazina pode resultar em discinesia tardia, particularmente em idosos e crianças.
As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais, ou álcool.

Assim como os neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, rigidez muscular, estado mental alterado, instabilidade nervosa autônoma e CPK (creatinofosfoquinase) elevada. Como esta síndrome é potencialmente fatal, a prometazina deve ser interrompida imediatamente e deve ser iniciado intensivo monitoramento clínico e tratamento sintomático.
A prometazina pode retardar o diagnóstico precoce de obstrução intestinal ou aumento da pressão intracraniana por meio da supressão do vômito.
A prometazina pode mascarar os sinais de alerta de ototoxicidade causada por medicamentos ototóxicos, como por exemplo, os salicilatos.

Precauções

O uso de prometazina deve ser evitado em crianças e adolescentes com sinais e sintomas sugestivo de Síndrome de Reye.
Pamergan® pode secar ou tornar as secreções pulmonares espessas e prejudicar a expectoração. Logo, deve ser utilizado com precaução em pacientes com asma, bronquite ou bronquiectasia.

Pamergan® deve ser usado com precaução em pacientes que estejam em tratamento com tranquilizantes ou barbitúricos, pois poderá ocorrer potencialização da atividade sedativa.

Deve-se ter cuidado ao utilizar anti-histamínicos H_1, como **Pamergan®**, devido ao risco de sedação. A utilização combinada com outros medicamentos sedativos não é recomendada (ver item **"Interações Medicamentosas"**).
Deve-se evitar o consumo de álcool e medicamentos que contenham álcool enquanto se estiver tomando este medicamento (ver item **"Interações Medicamentosas"**).
A vigilância clínica e, eventualmente, eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptogênico dos fenotiazínicos.

Fls 9066
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pamergan® deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações:
- em pacientes com doença arterial coronariana grave;
- em pacientes com obstrução do colo da bexiga;
- deve-se ter cautela em pacientes com obstrução piloroduodenal;
- indivíduos (especialmente os idosos) com sensibilidade aumentada à sedação, à hipotensão ortostática e às vertigens;
- em pacientes com constipação crônica por causa do risco de íleo paralítico;
- em eventual hipertrofia prostática;
- em indivíduos portadores de determinadas afecções cardiovasculares, por causa dos efeitos taquicardizantes e hipotensores das fenotiazinas;
- em casos de insuficiência hepática e/ou insuficiência renal grave por causa do risco de acúmulo;
- como as demais drogas sedativas ou depressoras do SNC, **Pamergan®** deve ser evitado em pacientes com história de apneia noturna;
- bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool devem ser evitados durante tratamento com **Pamergan®**.

Caso seja realizada a injeção endovenosa, apesar de não recomendada, deve ser feita com extremo cuidado para evitar extravasamento ou injeção intra-arterial inadvertida, o que poderia levar à necrose e gangrena periférica. Se o paciente se queixar de dor durante a injeção endovenosa, pare imediatamente o procedimento, pois isto pode ser um sinal de extravasamento ou injeção intra-arterial inadvertida.

A injeção intramuscular também deve ser realizada com cuidado para evitar injeção subcutânea inadvertida, o que poderia levar à necrose.

A injeção de **Pamergan®** pode aumentar a tolerância à glicose.

É necessário monitorar pacientes com epilepsia ou história de convulsões, pois as fenotiazinas podem diminuir o limiar convulsivo.

Gravidez e amamentação
O médico deve ser informado sobre a ocorrência de gravidez ou caso a paciente esteja amamentando na vigência do tratamento com **Pamergan®** ou após o seu término.

Não há dados suficientes sobre a teratogênese da prometazina em animais. Não foram observados efeitos fetotóxicos nem malformações em recém-nascidos de mães que receberam o produto, em um pequeno número de mulheres, até o momento. No entanto seriam necessários estudos complementares para avaliar as consequências da administração da prometazina durante a gestação. Nos recém-nascidos de mães tratadas com doses elevadas de anti-histamínicos anticolinérgicos, tal como a prometazina, foram descritos raramente sinais digestivos ligados às propriedades atropínicas das fenotiazinas (distensão abdominal, íleo paralítico, atraso na eliminação de mecônio, dificuldade para se alimentar, taquicardia, efeitos neurológicos, etc.). Por isso, durante a gravidez, **Pamergan®** injetável só deve ser usado sob orientação médica, avaliando-se sempre a relação risco-benefício. Um ligeiro aumento do risco de malformações cardiovasculares tem sido colocado em evidência na espécie humana. Por consequência, recomenda-se que não seja utilizado durante os três primeiros meses de gestação.

No final da gestação, em casos de tratamento materno prolongado, há possibilidade de ocorrer sonolência ou hiperexcitabilidade no recém-nascido. Considera-se justificável manter o recém-nascido em observação quanto às funções neurológicas e digestivas, em caso de administração da prometazina à mãe no final da gestação.

O uso de **Pamergan®** não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Considerando a possibilidade de sedação ou de excitação paradoxal do recém-nascido, e também dos riscos de apneia do sono causadas pelos fenotiazínicos, o uso deste medicamento não é recomendado durante a amamentação.

Quando a prometazina foi administrada em altas doses durante o final da gravidez, ela causou distúrbios neurológicos prolongados na criança. Não existem estudos disponíveis sobre toxicidade reprodutiva em animais. Não existem dados relevantes sobre fertilidade em animais.

Fls 9067
Proc. Nº 023/2023
Ass

Pamergan® é excretado no leite materno. Existem riscos de irritabilidade e excitação neonatal. Não é recomendado o uso de **Pamergan®** durante a amamentação.

Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhar as pacientes a evitarem engravidar enquanto estiverem recebendo este medicamento. Aconselhar as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes.

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

Populações especiais
Idosos: os pacientes idosos, em razão das funções hepática e renal reduzidas, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente sintomas extrapiramidais, falta de coordenação motora e tremores, e, por isso, recomenda-se cautela na administração de **Pamergan®** em idosos.

Crianças e adolescentes: a prometazina não deve ser utilizada em crianças menores de dois anos devido ao risco de depressão respiratória fatal. O uso de prometazina deve ser evitado em crianças e adolescentes com sinais e sintomas sugestivos da Síndrome de Reye.

Os derivados da fenotiazina podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de aparecimento de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento de QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipocalemia e prolongamento QT adquirido (isto é, induzido por drogas). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes de iniciar o tratamento com um derivado da fenotiazina e conforme considerado necessário durante o tratamento (vide **Reações Adversas**).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
Pamergan® pode causar sonolência, tonturas e visão turva e pode afetar consideravelmente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-álcool
Associações desaconselhadas:
A associação com álcool aumenta os efeitos sedativos dos anti-histamínicos H_1. A alteração da vigilância pode tornar perigosa a condução de veículos e operação de máquinas. Por isso recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool durante o tratamento.

Medicamento-medicamento
Pamergan® aumentará a ação de agente anticolinérgico, antidepressivo tricíclico, sedativo ou hipnótico.
Pamergan® deve ser evitado em pacientes que tomaram inibidores de monoamina oxidase nos 14 dias anteriores, e os inibidores de monoamina oxidase devem ser evitados durante a utilização de **Pamergan®**.

Metabolismo do citocromo P450 2D6:
Algumas fenotiazinas são inibidores moderados do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores do CYP2D6, como as fenotiazinas, e os substratos do CYP2D6. A coadministração de prometazina com amitriptilina/óxido de amitriptilina, um substrato do CYP2D6, pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos de amitriptilina/óxido de amitriptilina. Deve-se monitorar os pacientes quanto a reações adversas dependentes da dose associadas à amitriptilina/óxido de amitriptilina.

Drogas que reduzem o limiar de convulsões:
O uso concomitante de drogas indutoras de convulsões ou drogas que reduzem o limiar de convulsões deve ser cuidadosamente considerado devido à gravidade do risco para o paciente (ver item **"Advertências e Precauções"**).

Drogas com propriedades anticolinérgicas:
O uso concomitante de **Pamergan®** com drogas com propriedades anticolinérgicas aumenta o efeito anticolinérgico.

Fls 9068
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Associações desaconselhadas:
A associação com sultoprida apresenta um risco maior de alterações do ritmo cardíaco ventricular, por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

Associações a serem consideradas:
A ação sedativa da prometazina é aditiva aos efeitos de outros depressores do SNC, como derivados morfínicos (analgésicos narcóticos e antitussígenos), metadona, clonidina e compostos semelhantes, sedativos, hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes. Portanto, estes agentes devem ser evitados ou, então, administrados em doses reduzidas a pacientes em uso de prometazina.

A associação com atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida, neurolépticos fenotiazínicos) pode resultar em efeitos aditivos dos efeitos indesejáveis atropínicos como a retenção urinária, constipação intestinal e secura da boca. Evitar o uso com IMAO, pois estes prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos da prometazina.

Pamergan® pode causar hipotensão, e pode ser necessário ajuste da dose da terapia anti-hipertensiva.

Medicamento-exame laboratorial
Pamergan® deve ser descontinuado pelo menos 3 dias antes do início dos testes cutâneos, pois pode inibir a resposta cutânea à histamina, produzindo resultados falso-negativos.

É necessário cuidado especial quando a prometazina é usada concomitantemente com medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT (como antiarrítmicos, antimicrobianos, antidepressivos, antipsicóticos) para evitar a exacerbação do risco de prolongamento do intervalo QT.

Pamergan® pode interferir nos testes imunológicos de gravidez na urina produzindo resultados falso-positivos ou falso-negativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de armazenamento

Pamergan® injetável deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido 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/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

A escolha da forma farmacêutica e da posologia deve ser feita em função do distúrbio a ser tratado e exclusivamente sob orientação médica. Esquematicamente - e apenas a título de orientação - podem ser prescritas as seguintes doses:

Pamergan® injetável deve ser reservado aos casos de urgência, devendo ser administrado por via intramuscular, em doses a serem estabelecidas pelo médico.
A administração intravenosa não é recomendada, pois possui riscos. A administração subcutânea e/ou intra-arterial não deve ser utilizada.

A dosagem habitual para o tratamento do quadro agudo varia entre 25 a 50 mg intramuscular profunda, sendo que a dose não deve exceder 100 mg/dia.
A continuação do tratamento, após melhora do quadro agudo, sempre que possível, deve ser feita pela via oral.

Por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via

Fls 9069
Proc. Nº 023/2023
Ass

intramuscular, conforme recomendado pelo médico.

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).
Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do Sistema Imunológico
Frequência desconhecida: reações alérgicas, incluindo urticária, angioedema e reação anafilática.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo
Frequência desconhecida: erupção cutânea, reação de fotossensibilidade.

Distúrbios do Sistema Nervoso
Muito comum: sedação ou sonolência.
Frequência desconhecida: Síndrome Neuroléptica Maligna, tonturas, dores de cabeça, efeitos extrapiramidais incluindo espasmos musculares, movimentos tipo tiques da cabeça e face.
Frequência desconhecida: a distonia, incluindo a crise oculogírica, geralmente é mais comum em crianças e adultos jovens, e geralmente ocorre nos primeiros 4 dias de tratamento ou após o aumento da dosagem.
Frequência desconhecida: efeitos anticolinérgicos, como íleo paralítico, risco de retenção urinária, boca seca, prisão de ventre, distúrbios de acomodação.
Os idosos são particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos e à confusão devido ao uso de **Pamergan®**.

Metabolismo e Distúrbios Nutricionais
Frequência desconhecida: diminuição do apetite.

Distúrbios gastrointestinais
Frequência desconhecida: desconforto epigástrico, boca seca.

Distúrbios oculares
Frequência desconhecida: visão turva.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático
Frequência desconhecida: discrasias sanguíneas incluindo anemia hemolítica, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica).

Distúrbios Renais e Urinários
Frequência desconhecida: retenção urinária.

Distúrbios Psiquiátricos
Frequência desconhecida: agitação, confusão e ansiedade.
Frequência desconhecida: bebês, recém-nascidos e prematuros são suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos da prometazina, enquanto outras crianças podem apresentar hiperexcitabilidade paradoxal, inquietação, pesadelos, desorientação.

Distúrbios Cardíacos
Frequência desconhecida: palpitações, arritmias, Prolongamento QT, torsades de pointes.

Distúrbios Vasculares
Frequência desconhecida: hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Frequência desconhecida: depressão respiratória, congestão nasal.

Distúrbios hepatobiliares
Frequência desconhecida: icterícia colestática.

Fls 9070
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:
Frequência desconhecida: cansaço.

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

10. SUPERDOSE

O quadro clínico resultante da superdose com **Pamergan®** injetável vai desde leve depressão do SNC e sistema cardiovascular, até profunda hipotensão, depressão respiratória e perda da consciência. Pode ocorrer agitação, especialmente em pacientes geriátricos. Convulsões raramente ocorrem. Sinais e sintomas do tipo atropínico, como boca seca, pupilas fixas e dilatadas, rubor e sintomas gastrointestinais também podem ocorrer.
Os sintomas de superdose grave são variáveis. Eles são caracterizados em crianças por várias combinações de excitação, ataxia, incoordenação, atetose e alucinações, enquanto adultos podem tornar-se sonolentos e entrar em coma. Convulsões podem ocorrer tanto em adultos quanto em crianças: coma ou excitação podem preceder sua ocorrência. Pode se desenvolver taquicardia. Depressão cardiorrespiratória é incomum.
Doses altas podem causar arritmias ventriculares, incluindo prolongamento QT e torsades de pointes (vide **Reações Adversas**).
O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Lavagem gástrica deve ser feita o mais precocemente possível. Somente em casos extremos torna-se necessária a monitorização dos sinais vitais. A naloxona reverte alguns dos efeitos depressivos, mas não todos. Hipotensão severa, em geral, responde à administração de norepinefrina ou fenilefrina. Epinefrina não deve ser utilizada, já que seu uso em pacientes com bloqueio adrenérgico parcial pode abaixar ainda mais a pressão arterial. Experiências limitadas com diálise indicam que ela não é útil nestes casos.

Em caso de superdose de **Pamergan®**, tomar imediatamente todas as medidas apropriadas.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0042
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações 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
05/07/2022	Pendente	10450 – SIMILAR 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? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6- Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Fenergan (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 10/05/2022	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
04//11/2021	4355207/21-8	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional Advertências e precauções	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
02/08/2021	3011932/21-2	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes 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? Bula do Profissional Advertências e precauções Interações medicamentosas Reações adversas Superdose	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL

Fls 9071
Proc. Nº 023/2023
Ass

17/02/2021	0639916/21-9	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento 9. Reações adversas (VigiMed)	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
24/09/2018	0925127/18-8	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes 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? Bula do Profissional: 4. Contraindicações 5.Advertências e precauções Interações medicamentosas Reações adversas Superdose	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
07/02/2017	0207467172	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2016	2367221/16-2	Inclusão de nova apresentação commercial de produto estéril	12/12/2016	Bula do Paciente: I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
03/01/2017	0008925/17-7	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2016	2367221/16-2	Inclusão de nova apresentação commercial de produto estéril	12/12/2016	Bula do Paciente: I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
15/12/2016	2605939/16-8	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: III- Dizeres Legais Bula do Profissional: III- Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL

Fls 9072
Proc Nº 023/2023
Ass

21/11/2016	251187116-4	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 3- Quando não devo usar este medicamento? 4 – O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 – Quais os males que este medicamento pode me causar? 9- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Bula do Profissional: 1- Indicações 5- Advertências e precauções 8- Posologia e modo de usar 9- Reações adversas me causar?	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
23/06/2016	1972433/16-1	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
21/06/2016	1961557/16-4	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	Bula do Paciente: I- Identificação do medicamento Bula do Profissional: I- Identificação do medicamento	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
26/05/2016	1823593/16-0	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 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? Bula do Profissional: 5- Advertências e precauções 8- Posologia e modo de usar 9- Reações adversas me causar?	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL
16/04/2014	0290426/14-8	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Fenergan® (Sanofi), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 16/12/2013.	VP/VPS	Solução injetável de 25 mg/mL

FLS 0073
PROC. Nº 023/2023
ASS

Fls 9074
Proc. Nº 023/2023
Ass

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9075
Proc. Nº 023/2023
Ass

Halo®
haloperidol

Comprimidos
1 mg e 5 mg

Solução oral
2 mg/mL

Solução injetável
5 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9076
Proc. Nº 023/2023
Ass

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Halo®
haloperidol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg ou 5 mg de haloperidol em embalagem com 200 comprimidos.
USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Solução oral de 2 mg/mL em embalagem com 10 frascos de 20 mL.
USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Solução injetável de 5 mg/mL em embalagem com 50 ampolas de 1 mL de solução injetável.
USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 1 mg contém:
haloperidol.....1 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, talco farmacêutico e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 5 mg contém:
haloperidol.....5 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, talco farmacêutico, estearato de magnésio e corante alumínio laka azul nº 2.

Cada mL (20 gotas) da solução contém:
haloperidol.....2 mg
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: ácido láctico, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol e água para injetáveis.

Cada 1 mL corresponde a 20 gotas.
Cada 1 gota contém 0,1 mg de haloperidol. (0,1 mg/gota)

Fls 9077
Proc. Nº 023/2023
Ass

Cada mL da solução injetável contém:

haloperidol.....5 mg

veículo estéril q.s.p.....1 mL

Excipientes: ácido láctico, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como agente antipsicótico: em delírios e alucinações na esquizofrenia aguda e crônica. Na confusão mental aguda.
Como um agente antiagitação psicomotora: mania, demência. Agitação e agressividade no idoso. Distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora. Movimentos coreiformes. Tiques. Estados impulsivos e agressivos. Síndrome de Tourette.
Como antiemético: náuseas e vômitos incoercíveis de várias origens, quando outras terapêuticas mais específicas não foram suficientemente eficazes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego envolvendo 105 pacientes sofrendo de episódios graves de náusea e vômito devido a distúrbios gastrintestinais foi realizado para verificar a eficácia do haloperidol em comparação com placebo por um período de 12 horas de estudo. Cinquenta e cinco pacientes receberam uma única injeção intramuscular de haloperidol (1,0 mg/mL) e 50 pacientes receberam placebo. Entre os pacientes recebendo haloperidol, 89% obtiveram uma resposta marcante ou moderada, enquanto 38% daqueles recebendo placebo obtiveram o mesmo grau de alívio.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo durante 6 semanas (fase A), 2-3 mg/dia de haloperidol (dose padrão), e 0,50-0,75 mg/dia de haloperidol (dose baixa), foram comparados em 71 pacientes com Doença de Alzheimer. Para os 60 pacientes que completaram a fase A, a dose padrão de haloperidol foi eficaz e superior à dose baixa e ao placebo na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica e Fatores Psicóticos e na agitação psicomotora. A taxa de resposta de acordo com os 3 critérios foi maior com a dose padrão (55-60%) do que com a dose baixa (25-35%) e com o placebo (25-30%).

A eficácia do haloperidol em reduzir os sintomas exibidos por crianças e adolescentes com distúrbios emocionais foi avaliada em 100 pacientes psiquiátricos hospitalizados (53 crianças e 47 adolescentes), em um estudo aberto controlado. Cinquenta e quatro pacientes apresentavam retardo mental. A administração foi feita na forma de um líquido sem sabor, cor e odor utilizando dose média inicial de 2,0 e 1,9 mg/dia para pacientes com retardo e sem retardo, respectivamente, por um período médio de 42 dias. A eficácia do haloperidol foi de 95% considerando os pacientes sem retardo e 87% para os considerados com retardo mental.

Fls 9078
Proc. Nº 023/2023
Ass

Foi realizado um estudo aberto de curta duração para avaliar a segurança e a eficácia de haloperidol no controle dos sintomas de esquizofrenia aguda. Foram selecionados 25 pacientes (idade média de 26 anos) os quais receberam doses iniciais variando de 2,5-10 mg de haloperidol por via intramuscular avaliando-se os efeitos a cada 30 minutos. A dose média utilizada durante o período de 6 horas de estudo foi de 22,5 mg, ocorrendo melhora marcante em 6 casos, moderada em 11 e menos efetiva em 5.

Em um estudo duplo-cego com pacientes esquizofrênicos, foi administrado haloperidol na forma de comprimidos e um controle (placebo) por um período de 6 semanas, com um esquema de doses variando de 1,0-6,0 mg. O haloperidol demonstrou ser significantemente mais efetivo que o controle na melhora dos sintomas (p entre 0,01 e 0,025).

Referências

1. Christman R.S., et al. Low-Dose Haloperidol as Antiemetic Treatment in Gastrointestinal Disorders: A Double-Blind Study. Current Therapeutic Research, 1974; 16(11): 1171-1176.

2. Devanand D.P., et al. A Randomized, Placebo-Controlled Dose-Comparison Trial of Haloperidol for Psychosis and Disruptive Behaviors in Alzheimer's Disease. Am J Psychiatry, 1998; 155: 1512-1520.

3. Vann L.J. Haloperidol in the Treatment of Behavioural Disorders in Children and Adolescents. Canada Psychiat. Ass. J., 1969; 14(2): 217-220.

4. Hopkin, J.T. et al. Injectable Haloperidol in the Control of Acute Schizophrenia: Efficacy and Safety. Current Therapeutic Research, 1980; 27(4): 620-626.

5. Rees L., et al. A Study of the Value of Haloperidol in the Management and Treatment of Schizophrenic and Maniac Patients. International Journal of Neuropsychiatry, 1965; 1(3): 263-266.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O haloperidol é um antipsicótico do grupo das butirofenonas. Ele é um antagonista potente do receptor central de dopamina tipo 2 e, nas dosagens recomendadas, tem baixa atividade antiadrenérgica alfa 1 e nenhuma atividade anti-histaminérgica ou anticolinérgica.

Efeitos Farmacodinâmicos

O haloperidol suprime delírios e alucinações como consequência direta do bloqueio da sinalização dopaminérgica na via mesolímbica. O efeito central de bloqueio da dopamina tem atividade sobre os gânglios da base (feixes nigrostriatais). O haloperidol causa sedação psicomotora efetiva, o que explica seus efeitos favoráveis na mania, agitação psicomotora e outras síndromes de agitação.

Fls 9079
Proc. Nº 023/2023
Ass

A atividade em nível dos gânglios da base é provavelmente responsável pelos efeitos extrapiramidais (distonia, acatisia e parkinsonismo).

Os efeitos antidopaminérgicos do haloperidol nos lactotrópios da hipófise anterior explicam a hiperprolactinemia devido à inibição da inibição tônica da secreção de prolactina mediada pela dopamina. Além disso, o efeito antidopaminérgico na zona de gatilho dos quimiorreceptores da área postrema explica a atividade contra náuseas e vômitos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após a administração oral, a biodisponibilidade do medicamento é de 60 % a 70 %. Os níveis do pico plasmático do haloperidol ocorrem entre 2 a 6 horas após a dose oral.

Uma alta variabilidade entre os sujeitos nas concentrações plasmáticas foi observada. O estado de equilíbrio é atingido no prazo de 1 semana após o início do tratamento.

Após administração intramuscular, o haloperidol é completamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas de haloperidol são atingidas em 20 a 40 minutos.

Distribuição: A ligação média do haloperidol às proteínas plasmáticas em adultos é de aproximadamente 88 a 92%. Existe uma alta variabilidade da ligação às proteínas plasmáticas entre indivíduos. O haloperidol é rapidamente distribuído a vários tecidos e órgãos, conforme indicado pelo grande volume de distribuição (valores médios de 8 a 21 L/kg após administração intravenosa). O haloperidol atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é excretado no leite materno.

Metabolismo: O haloperidol é extensamente metabolizado no fígado. As principais vias metabólicas do haloperidol em humanos incluem glicuronidação, redução de cetonas, N-dealquilação oxidativa e formação de metabólitos piridínicos. Não se considera que os metabólitos do haloperidol contribuam significativamente para sua atividade. As enzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6 estão envolvidas no metabolismo do haloperidol. A inibição ou indução do CYP3A4 ou inibição do CYP2D6 podem afetar o metabolismo do haloperidol. Uma diminuição na atividade da enzima CYP2D6 pode resultar em aumento das concentrações de haloperidol.

Eliminação: a meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 24 horas (variando de 15 a 37 horas). A depuração aparente do haloperidol após administração extravascular varia de 0,9 a 1,5 L/h/kg sendo reduzida em metabolizadores fracos dos substratos do CYP2D6. A variabilidade entre indivíduos (coeficiente de variação, %) na depuração do haloperidol foi estimada em 44% numa análise farmacocinética populacional em pacientes com esquizofrenia. Após administração intravenosa de haloperidol, 21% da dose foi eliminada nas fezes e 33% na urina. Menos de 3% da dose é excretada inalterada na urina.

Linearidade / não linearidade

Existe uma relação linear entre a dose de haloperidol e as concentrações plasmáticas em adultos.

Fls 9080
Proc. Nº 023/2023
Ass

Populações Especiais

Idoso

As concentrações plasmáticas de haloperidol em pacientes idosos foram maiores do que em adultos jovens que receberam a mesma dosagem. Os resultados de pequenos estudos clínicos sugerem uma depuração menor e uma meia-vida de eliminação mais longa do haloperidol em pacientes idosos. Os resultados estão dentro da variabilidade observada na farmacocinética do haloperidol. Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos.

Insuficiência renal

A influência da insuficiência renal na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Como menos de 3% do haloperidol administrado é eliminado inalterado na urina, não se espera que o comprometimento da função renal afete sua eliminação. Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes com insuficiência renal, mas recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência renal.

Devido ao alto volume de distribuição do haloperidol e sua alta ligação às proteínas, apenas quantidades muito pequenas são removidas por diálise.

Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. No entanto, a insuficiência hepática pode ter efeitos significativos na farmacocinética do haloperidol, pelo fato de ser extensamente metabolizado no fígado. Portanto, recomenda-se ajuste posológico e cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide "Advertências e precauções - hepatobiliares").

População pediátrica

Dados limitados de concentração plasmática foram estabelecidos em estudos pediátricos, incluindo 78 pacientes com vários distúrbios (esquizofrenia, transtorno psicótico, síndrome de Tourette, autismo) que receberam doses orais de haloperidol até o máximo de 30 mg/dia. Esses estudos incluíram principalmente crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos. As concentrações plasmáticas medidas em vários momentos e após várias durações de tratamento, foram indetectáveis ou variaram até um máximo de 44,3 ng/ml. Tal como nos adultos, observou-se uma elevada variabilidade entre indivíduos nas concentrações plasmáticas. Houve uma tendência de meias-vidas mais curtas em crianças em comparação com adultos.

Em 2 estudos em crianças que receberam tratamento com haloperidol para tiques e síndrome de Tourette, uma resposta positiva foi associada com concentrações plasmáticas de 1 a 4 ng / ml.

Relações farmacocinética / farmacodinâmica

Concentração terapêutica:

Com base nos estudos clínicos com haloperidol, a resposta terapêutica é obtida na maioria dos pacientes com esquizofrenia aguda ou crônica em concentrações plasmáticas de 1 a 10 ng/mL, embora alguns pacientes possam necessitar de concentrações de até 17 ng/mL.

Em pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia tratados com formulações de haloperidol de ação curta, a resposta terapêutica pode ser obtida em concentrações tão baixas quanto 0,6 a 3,2 ng/mL, estimadas com base nas mensurações de ocupação dos receptores D2 e assumindo-se que um nível de ocupação dos receptores D2 de 60 a 80% é o mais apropriado para obter-se resposta terapêutica e limitar os sintomas extrapiramidais.

Fls 9081
Proc. Nº 023/2023
Ass

Devido à grande variabilidade interindividual na farmacocinética do haloperidol e à relação entre concentração e efeito, recomenda-se ajustar a dose individual de haloperidol com base na resposta do paciente, levando-se em conta dados que sugerem um período de até 5 dias para se alcançar metade da resposta terapêutica máxima.

Efeitos cardiovasculares

O risco de prolongamento do intervalo QTc aumenta com a dose de haloperidol e com as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Dados pré-clínicos de segurança: Dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade não revelam riscos para humanos. O haloperidol mostrou diminuir a fertilidade em roedores, limitada teratogenicidade assim como efeitos embriotóxicos. O haloperidol tem demonstrado bloquear os canais cardíacos de hERG em muitos estudos "in vitro" publicados. Em um número de estudos "in vivo" a administração IV do haloperidol em alguns modelos animais causou prolongamento significativo do intervalo QTc nas doses de cerca de 0,3 mg/kg, fornecendo Cmáx 4 a 8 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima de 17 ng/mL em estudos clínicos. Essas doses intravenosas que prolongam o intervalo QTc não causaram arritmias. Em alguns estudos em animais, doses intravenosas mais altas de haloperidol, de 1 mg/kg ou maiores, causaram prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular com Cmáx plasmática de 22 a 81 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima em estudos clínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) devido a bebidas alcoólicas ou outras drogas depressoras, Doença de Parkinson, hipersensibilidade ao haloperidol ou aos outros excipientes da fórmula, Demência com corpos de Lewy, Paralisia supranuclear progressiva.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mortalidade

Raros casos de morte súbita têm sido reportados em pacientes psiquiátricos que recebem medicamentos antipsicóticos, incluindo **Halo®** (vide "Reações Adversas").

Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem risco de morte aumentado. Análise dos 17 estudos clínicos controlados com placebo (duração modal de 10 semanas), mostrou que grande parte dos pacientes que tomam antipsicóticos atípicos apresentou risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior do que o grupo de pacientes tratados com placebo. Durante o período de 10 semanas de estudo controlado, a taxa de morte dos pacientes tratados com o medicamento foi de cerca de 4,5%, comparada com a taxa de cerca de 2,6% no grupo do placebo. Embora as causas das mortes tenham sido variadas, a maioria das mortes parece ter sido por razões cardiovasculares (como por exemplo, insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecção (pneumonia). Estudos observacionais sugerem que de maneira similar aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com antipsicóticos convencionais pode aumentar a

Fls 9082
Proc. Nº 023/2023
Ass

mortalidade. Ainda não foi elucidada a extensão em que os achados do aumento da mortalidade em estudos observacionais podem ser atribuídos ao medicamento antipsicótico em oposição a algumas características do paciente.

Efeitos cardiovasculares

Relatos muito raros de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmias ventriculares em adição aos raros casos de morte súbita têm sido relatados com haloperidol (vide "Reações Adversas"). Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses e em pacientes predispostos ou com intervalo QTc que excede 500 ms.

Como um prolongamento do intervalo QTc tem sido observado durante o tratamento com **Halo®**, recomenda-se cautela em pacientes com condições de intervalo QTc prolongado (Síndrome do QTc longo, hipopotassemia, hipomagnesemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que sabidamente prolongam o intervalo QTc, doenças cardiovasculares, ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QTc), principalmente quando **Halo®** é administrado parenteralmente (vide "Interações Medicamentosas – Efeitos Cardiovasculares"). O risco de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular pode ser aumentado em casos de doses mais elevadas (vide "Reações Adversas" e "Superdose – Sinais e Sintomas"), ou com o uso parenteral, particularmente na administração intravenosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma deve ser feito para prolongamento do intervalo QTc e arritmias cardíacas sérias, se **Halo®** for administrado por via intravenosa.

Halo® injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) também têm sido relatadas em pacientes ocasionais (vide "Reações Adversas").

Eventos cerebrovasculares

Em estudos clínicos randomizados, controlados com placebo em população com demência, houve um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de eventos adversos cerebrovasculares com algum antipsicótico atípico. Em estudos observacionais comparando a taxa de derrame em pacientes idosos expostos a qualquer antipsicótico com a taxa de derrame em pacientes não expostos a este tipo de medicamentos, observou-se aumento na taxa de derrame nos pacientes expostos. Este aumento pode ser maior com todas as butirofenonas, incluindo o haloperidol. O mecanismo para este aumento do risco é desconhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outras populações de pacientes. **Halo®** deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna

Como outros medicamentos antipsicóticos, **Halo®** tem sido relacionado com síndrome neuroléptica maligna, resposta idiossincrática rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonômica, alteração da consciência e aumento dos níveis séricos de creatinafosfoquinase. Hipertermia é geralmente um sinal precoce desta síndrome. O tratamento antipsicótico deve ser descontinuado imediatamente e terapia de suporte adequada e cuidadoso monitoramento devem ser instituídos.

Discinesia Tardia

Como em todos medicamentos antipsicóticos, discinesia tardia pode aparecer em alguns pacientes em uso prolongado ou após a descontinuação. Esta síndrome é principalmente caracterizada por movimentos involuntários rítmicos da língua,

Fls 9083
Proc. Nº 023/2023
Ass

face, boca ou maxilares. As manifestações podem ser permanentes em alguns pacientes. A síndrome pode ser mascarada quando o tratamento é reinstituído, quando há aumento na dose ou quando há a troca para outro medicamento antipsicótico. O tratamento deve ser descontinuado assim que possível.

Sintomas extrapiramidais

É comum de todos medicamentos antipsicóticos, a ocorrência de sintomas extrapiramidais, tais como tremor, rigidez, hipersalivação, bradicinesia, acatisia e distonia aguda.

Medicamentos antiparkinsonianos do tipo anticolinérgicos podem ser prescritos se necessário, mas não devem ser prescritos rotineiramente como medida preventiva. Se a administração concomitante de medicamentos antiparkinsonianos é requerida, esta deve ser mantida após a interrupção do tratamento com **Halo®**, se sua excreção for mais rápida do que a de **Haloperidol** a fim de evitar o desenvolvimento ou piora dos sintomas extrapiramidais. Um possível aumento da pressão intraocular deve ser considerado quando medicamentos anticolinérgicos, incluindo agentes antiparkinsonianos, são administrados concomitantemente com **Halo®**.

Convulsões

Foi relatado que **Halo®** pode provocar convulsões. Ele deve ser usado com cuidado em situações predispondo a convulsões (abstinência alcoólica e doença cerebral) e em pacientes epilépticos.

Problemas hepatobiliares

Como haloperidol é extensamente metabolizado pelo fígado, recomenda-se ajuste de dose e cautela em pacientes com insuficiência hepática. Casos isolados de anormalidades na função hepática ou hepatite, mais frequentemente colestática, foram relatados (vide "Reações Adversas").

Problemas com sistema endócrino

A tiroxina pode facilitar a toxicidade do haloperidol. A terapia antipsicótica em pacientes com hipertiroidismo deve ser administrada apenas com cautela e precisa sempre ser acompanhada por terapia para manter o estado eutireoidiano.

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligomenorreia ou amenorreia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético foram relatados (vide "Reações Adversas").

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com **Halo®** e medidas preventivas devem ser tomadas.

Resposta ao tratamento e retirada

Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento com medicamentos antipisicóticos pode não ser imediata. Se o tratamento é interrompido, o reaparecimento dos sintomas relacionados com a condição subjacente pode não ser aparente por várias

Fls 9084
Proc. Nº 023/2023
Ass.

semanas ou meses. Houve relatos muito raros de sintomas de abstinência aguda (incluindo náusea, vômito e insônia) após interrupção abrupta de altas doses de antipsicóticos. A interrupção gradual dé aconselhável como medida de precaução.

Pacientes com depressão

Como para todos os medicamentos antipsicóticos, **Halo®** não deve ser usado isoladamente em casos em que a depressão é predominante. Ele deve ser combinado com antidepressivos para tratar aquelas condições onde a depressão e a psicose coexistem (vide "Interações Medicamentosas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Halo® pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento e com doses maiores, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Gravidez

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo haloperidol) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Em estudos populacionais amplos, nenhum aumento significativo nas anormalidades fetais foi associado com o uso de **Halo®**. Foram descritos casos isolados de malformação congênita após exposição fetal ao **Halo®**, a maioria associados a outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol (vide "Dados pré-clínicos de segurança). **Halo®** poderá ser usado durante a gravidez, quando os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos fetais.

Lactação

O haloperidol é excretado no leite materno. Pequenas quantidades de haloperidol foram detectadas no plasma e na urina de recém-nascidos amamentados por mães tratadas com haloperidol. Se a administração de Halo® é considerada essencial, os benefícios da amamentação devem ser balanceados com os riscos potenciais.

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

Como os pacientes idosos são sensíveis aos efeitos de **Halo®**, recomenda-se prudência na posologia a fim de se evitar efeitos secundários extrapiramidais e possíveis alterações do apetite e do sono.

Sintomas extrapiramidais têm sido observados em lactentes de mulheres tratadas com **Halo®**.

Fls 9085
Proc. Nº 023/2023
Ass

Como **Halo®** é metabolizado no fígado, sua utilização em pacientes com doença hepática deve ser feita com cuidado.

A administração deve também ser cautelosa em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves.

Halo® comprimidos contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos cardiovasculares

Como com outros antipsicóticos, deve-se ter cautela quando **Halo®** é usado em combinação com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc (vide "Advertências e Precauções – Efeitos Cardiovasculares"), por exemplo:

- Antiarrítmicos classe IA (por exemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Certos antidepressivos (por exemplo, citalopram, escitalopram).
- Certos antibióticos (por exemplo, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).
- Certos antifúngicos (por exemplo, pentamidina).
- Determinados antimaláricos (por exemplo, halofantrina).
- Certos medicamentos gastrointestinais (por exemplo, dolasetrona).
- Certos medicamentos usados no câncer (por exemplo, toremifeno, vandetanibe).
- Outros medicamentos (por exemplo, bepridil, metadona).

Esta lista não é completa.

Recomenda-se que o uso concomitante de outras drogas antipsicóticas seja evitado.

Recomenda-se cautela quando **Halo®** é utilizado em combinação com medicamentos que sabidamente causam desequilíbrio eletrolítico (vide "Advertências e Precauções - Efeitos Cardiovasculares").

Drogas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol

O haloperidol é metabolizado por muitas vias (Vide "Características Farmacológicas – Metabolismo). As principais vias são a glicuronidação e a redução de cetonas. O sistema enzimático do citocromo P450 também está envolvido, particularmente o CYP3A4 e, em menor grau, o CYP2D6. A inibição destas rotas do metabolismo por outras drogas ou a diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode resultar em um aumento das concentrações de haloperidol. O efeito da inibição do CYP3A4 e da diminuição da atividade da enzima CYP2D6 pode ser aditivo (vide "Características Farmacológicas – Metabolismo"). Com base em informações limitadas e por vezes contraditórias, o aumento médio das concentrações plasmáticas de haloperidol quando um inibidor do CYP3A4 e/ou CYP2D6 foi coadministrado geralmente variou entre 20 e 40%, embora em alguns casos tenham sido relatados aumentos médios de até 100%. Exemplos de medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol (com base na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:

- Inibidores do CYP3A4 - alprazolam; itraconazol, cetoconazol e alguns outros azóles; nefazodona; certos antivirais.

Fls 9086
Proc. Nº 023/2023
Ass.

• Inibidores da CYP2D6 - clorpromazina; prometazina; quinidina; paroxetina, sertralina, venlafaxina e alguns outros antidepressivos.
• Inibidores combinados de CYP3A4 e CYP2D6 - fluoxetina, fluvoxamina; ritonavir.
• Mecanismo incerto - buspirona.

Esta lista não é completa.

O aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol pode resultar em maior risco de eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QTc (vide "Advertências e Precauções – Efeitos cardiovasculares"). O aumento do QTc foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os inibidores metabólicos do cetoconazol (400 mg/dia) e paroxetina (20 mg/dia).
Recomenda-se que os pacientes que tomam haloperidol concomitantemente com esses medicamentos sejam monitorizados quanto a sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do haloperidol e que a dose de **Halo®** seja diminuída conforme necessário.

O valproato de sódio, uma droga conhecida por inibir a glicuronidação, não afeta as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Drogas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de haloperidol
A coadministração de haloperidol com potentes indutores enzimáticos do CYP3A4 pode diminuir gradativamente as concentrações plasmáticas de haloperidol a tal ponto que a eficácia pode ser reduzida.
Exemplos (baseados na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:
• Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Esta lista não é completa.

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em cerca de 2 semanas e pode então ser mantida durante o mesmo período de tempo após a cessação da terapêutica com o medicamento. Portanto, durante o tratamento combinado com indutores do CYP3A4, recomenda-se que os pacientes sejam monitorizados e que se aumente a dose de **Halo®**, conforme necessário. Após a retirada do indutor do CYP3A4, a concentração de haloperidol pode aumentar gradativamente e, portanto, pode ser necessário reduzir a dose de **Halo®**.

Efeito do haloperidol em outros medicamentos
Como é o caso para todos os medicamentos antipsicóticos, haloperidol pode aumentar a depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) causada por outros depressores do SNC, como bebidas alcoólicas, hipnóticos, sedativos e analgésicos potentes. Um aumento dos efeitos do SNC foi relatado quando é associado à metildopa.
O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos hipotensores dos agentes bloqueadores adrenérgicos, tais como a guanetidina.
O haloperidol pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa e outros medicamentos agonistas dopaminérgicos.

Fls 9087
Proc. Nº 023/2023
Ass

O haloperidol é um inibidor da CYP2D6. Ele inibe o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando os níveis plasmáticos destes medicamentos.

Outras formas de interação

Em raros casos os seguintes sintomas foram relatados durante uso concomitante de lítio e haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, distúrbios do tronco cerebral, síndrome cerebral aguda e coma. Muitos destes sintomas foram reversíveis.

De qualquer forma, recomenda-se que naqueles pacientes que estejam sendo tratados concomitantemente com lítio e **Halo®**, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.

Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenidiona foi relatado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comprimidos: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Solução Oral (Gotas): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Solução Injetável: Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteger da luz.
Este medicamento tem validade de 36 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.

Aspecto Físico

Halo® está disponível na forma de comprimidos:
Halo® 1 mg: Comprimidos circulares brancos.
Halo® 5 mg: Comprimido circulares azuis.
Halo® solução injetável límpida, incolor a levemente amarelada.
Halo® solução oral é uma solução límpida e incolor.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

As doses sugeridas a seguir são doses médias e devem ser adequadas de acordo com a resposta do paciente. Frequentemente, isto implica em titulação da dose para cima na fase aguda e redução gradual na fase de manutenção, a fim

Fls 9088
Proc. Nº 023/2023
Ass

de determinar a dose mínima eficaz. Doses maiores devem ser administradas apenas em pacientes que não respondem bem às doses menores.

Solução Oral

Halo® solução oral poderá ser administrada junto às refeições ou entre elas. As gotas podem ser dissolvidas em uma pequena quantidade de água ou de suco de frutas.



Posologia

Halo® injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Os estudos clínicos preconizam as seguintes doses:

- Administração oral

Adultos

Dose inicial de 0,5 a 2 mg, 2 a 3 vezes ao dia, podendo ser aumentada progressivamente em função da resposta terapêutica e da tolerabilidade.

Dose de manutenção, entre 1 e 15 mg ao dia, deve, contudo, ser reduzida até o nível mais baixo de efetividade.

Pacientes idosos geralmente requerem doses menores.

Pacientes gravemente perturbados ou inadequadamente controlados podem requerer, às vezes, posologia mais elevada. Em alguns casos a resposta ótima pode exigir dose diária acima de 100 mg, principalmente em pacientes de alta resistência. Entretanto, não está demonstrada a segurança de tais doses em administração prolongada.

Crianças

0,1 mg (1 gota) /3 kg de peso, duas vezes ao dia por via oral, podendo ser ajustada, se necessário.

Se o paciente perder uma dose, ele deve tomar a próxima dose e continuar o tratamento normalmente.

Fls 9089
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Administração Parenteral

Indicada nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Injetar de 2,5 a 5 mg por via intramuscular. Repetir após cada hora, se necessário, embora intervalos de 4 a 8 horas sejam satisfatórios. Tão logo seja possível, esta via será substituída pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de haloperidol (ou decanoato de haloperidol), com base na avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com o haloperidol (ou decanoato de haloperidol) não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas dos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – reações adversas relatadas com incidência ≥ 1 %.

A segurança de **haloperidol** (2-20mg/dia) foi avaliada em 566 indivíduos (dos quais 284 foram tratados com **haloperidol**, 282 receberam placebo) que participaram de 3 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, dois para o tratamento de esquizofrenia e o terceiro no tratamento do distúrbio bipolar.

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** nestes estudos estão na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** em três estudos duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo, com **haloperidol**

Sistemas/ Classes de órgãos **Reações adversas**	**haloperidol** **(n=284)** **%**	**Placebo** **(n=282)** **%**
Distúrbios do sistema nervoso central		
Distúrbios extrapiramidais	34,2	8,5
Hipercinesia	10,2	2,5
Tremor	8,1	3,6
Hipertonia	7,4	0,7
Distonia	6,3	0,4
Sonolência	5,3	1,1
Bradicinesia	4,2	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Distúrbios visuais	1,8	0,4

Fls 9090
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	4,2	1,8
Boca seca	1,8	0,4
Hipersecreção salivar	1,2	0,7

Dados de estudos controlados com comparador ativo – Reações Adversas relatadas com incidência ≥ 1%.

Dezesseis estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo foram selecionados para determinar a incidência das reações adversas. Nestes 16 estudos, 1295 indivíduos foram tratados com 1-45 mg/dia de **haloperidol** para o tratamento da esquizofrenia. As reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com **haloperidol**, observadas nos estudos clínicos controlados com comparador ativo estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** nos 16 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo, de **haloperidol**

Sistemas /Classes de órgãos **Reações adversas**	**haloperidol** **(n=1295)** **%**
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	4,8
Acatisia	2,9
Discinesia	2,5
Hipocinesia	2,2
Discinesia tardia	1,62
Distúrbios oftalmológicos	
Crise oculógira	1,24
Distúrbios vasculares	
Hipotensão ortostática	6,6
Hipotensão	1,47
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Disfunção erétil	1,0
Investigações	
Aumento de peso	7,8

Dados de estudos controlados por placebo e com comparador ativo – Reações Adversas relatadas com incidência <1%.

Reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** em qualquer um dos estudos clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

Fls 9091
Proc. Nº 023/2023
Ass

Tabela 3. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** no estudo clínico controlado com placebo ou comparador

Distúrbios endócrinos
Hiperprolactinemia
Distúrbios psiquiátricos
Diminuição da libido
Perda da libido
Inquietação
Distúrbios do sistema nervoso
Disfunções motoras
Contração muscular involuntária
Síndrome neuroléptica maligna
Nistagmo
Parkinsonismo
Sedação
Distúrbios oftalmológicos
Visão embaçada
Distúrbios cardíacos
Taquicardia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Trismo
Torcicolo
Rigidez muscular
Espasmo muscular
Rigidez musculoesquelética
Contração muscular
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas
Amenorreia
Desconforto nas mamas
Dor nas mamas
Galactorreia
Dismenorreia
Disfunção sexual
Distúrbios menstruais
Menorragia
Distúrbios gerais e condições no local da aplicação
Distúrbios da marcha

Fls 9092
Proc. Nº 023/2023
Ass

Reações adversas identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol

As reações adversas relacionadas à molécula ativa que foram identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol (formulação de depósito de ação prolongada) estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Reações Adversas Identificadas em Ensaios Clínicos com Decanoato de Haloperidol (Formulação de Depósito de Longa Duração)

Distúrbios do sistema nervoso
Acinesia, rigidez da roda dentada, facies mascarada

Dados pós-comercialização

Eventos adversos inicialmente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com haloperidol estão apresentados a seguir, por frequência da categoria estimada a partir de taxas de relatos espontâneos. A revisão pós-comercialização foi baseada na revisão de todos os casos que foram relatados com o uso de haloperidol (em ambos haloperidol e decanoato de haloperidol).

Reação muito rara (< 1/10000), incluindo casos isolados:

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia.
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.
- Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
- Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia.
- Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão e insônia.
- Distúrbios do sistema nervoso: convulsão e cefaleia.
- Distúrbios cardíacos: Torsades de Pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole.
- Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico: broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispneia.
- Distúrbios gastrintestinais: vômito, náusea.
- Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática.
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, vasculite leucocitoclástica, dermatite esfoliativa, urticária, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, prurido, hiperidrose.
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise.
- Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.
- Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento.
- Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: priapismo, ginecomastia.
- Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: morte súbita, edema de face, edema, hipotermia e hipertermia.
- Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso.

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

Fls 9093
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Os sintomas de superdose de haloperidol constituem uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as reações graves do tipo extrapiramidal, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular e por tremor generalizado ou localizado. Pode ocorrer hipertensão, em vez de hipotensão. Em casos extremos, o paciente pode apresentar-se comatoso, com depressão respiratória e hipotensão, às vezes grave o suficiente para determinar um estado de choque. O risco de arritmias ventriculares possivelmente associadas a um prolongamento do intervalo QTc devem ser consideradas.

Tratamento

Não existem antídotos específicos. O tratamento é de suporte. A eficácia de carvão ativado em caso de superdose com haloperidol oral não foi estabelecida. A diálise não é recomendada no tratamento da sobredosagem porque remove apenas quantidades muito pequenas de haloperidol (vide "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência renal").

Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas através do uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. A depressão respiratória pode necessitar de respiração artificial.

ECG e sinais vitais devem ser monitorizados até que estejam normais. Arritmias cardíacas graves deverão ser tratadas com medidas antiarrítmicas adequadas.

Hipotensão e colapso circulatório devem ser controlados com infusão de soro, plasma ou albumina concentrada e agentes vasopressores, como dopamina ou noradrenalina (norepinefrina). Não utilizar adrenalina (epinefrina), porque pode causar hipotensão grave quando usada com haloperidol.

Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0020

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Solução injetável

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fls 9094
Proc. Nº 023/2023
Ass

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo-SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

Comprimidos
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:
ALTHAIA S. A. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
Av. Engenheiro Heitor Eiras Garcia, 2.756 – São Paulo/ SP
CNPJ: 48.344.725/0001-23 – Indústria Brasileira

Solução
Registrado e fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

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



RM_0020_04

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data doExpediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	9. Reações adversas (Vigimed)	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
14/08/2019	1981433/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	1. INDICAÇÕES (exclusão de indicação terapêutica)	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
03/08/2018	0764471/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Correção da descrição do excipiente conforme DCB – ácido láctico	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

Fls 9095
Proc. Nº 023/2023
Ass

11/06/2018	0464725/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Dizeres Legais 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10 Superdose	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
12/12/2017	2279228/17-7	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	------	------	------	-----	Reações adversas Adequação à Bula Padrão de Haldol (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/07/2017.	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
							Advertências e precauções Adequação à Bula Padrão de Haldol (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 24/05/2017.	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
03/01/2017	------	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
04/07/2016	2024541/16-6	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	------	------	------	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

Fls 9096
Proc. Nº 023/2023
Ass

30/03/2016	1429851/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Complementação dos itens: **4.** O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **5.** ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? **9.** O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? **7.**CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
17/02/2016	1275060/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Complementação dos itens QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
11/02/2016	1254920/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

Fls 9097
Proc. Nº 023/2023
Ass

27/10/2015	0944442/15-4	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
14/01/2015	0033022/15-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Haldol (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/06/2014.	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

Fls 9098
Proc. Nº 023/2023
Ass

hipolabor 9099

Proc. Nº 023/2023

Ass

maleato de levomepromazina

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

100 mg

hipolabor

Fls 9100
Proc. Nº 023/2023
Ass

maleato de levomepromazina
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
maleato de levomepromazina

FORMA FARMACÊUTICA:
Comprimido revestido

APRESENTAÇÃO:
100 mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido contém:
maleato de levomepromazina..... 135,3 mg*
*equivalente a 100,0 mg de levomepromazina base
Excipiente q.s.p ..... 1 comprimido
(celulose microcristalina 102, lactose monoidratada, povidona, álcool etílico, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, água purificada)

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O maleato de levomepromazina apresenta um vasto campo de aplicação terapêutica. Está indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, sedativa em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Ansiedade
Um estudo duplo-cego efetuado por Blind et al em 1996 teve como objetivo avaliar as propriedades antipsicóticas e ansiolíticas da risperidona versus haloperidol e levomepromazina.
Foram avaliados 62 pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de esquizofrenia que foram designados randomizadamente a receber risperidona (dose média de 7,4 mg/dia), haloperidol (7,6 mg/dia), ou levomepromazina (100 mg/dia) por 4 semanas.
A melhora clínica, definida como uma redução de 20% no resultado total da Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS) no desfecho, foi atingida por 81% dos pacientes tratados com risperidona, 60% dos pacientes tratados com haloperidol e 52% dos pacientes tratados com levomepromazina ($p < 0,05$). A redução no resultado total de severidade da PANSS e Escala de Impressão Clínica Global do baseline ao desfecho foi significantemente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.
Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significantemente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significante. Sintomas extrapiramidais (resultado na Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) foram mais severos nos pacientes tratados com haloperidol do que nos outros dois grupos, mas poucas diferenças foram evidentes entre os pacientes tratados com risperidona e levomepromazina.

Tratamento adjuvante da dor em pacientes terminais
- Oliver DJ 1985
Neste levantamento retrospectivo, os dados de 675 pacientes com doença maligna avançada, admitidos no St Christopher's Hospice (Sydenham, London, UK) em 1981 foram revisados e demonstraram que 80 (12%) receberam levomepromazina. As principais indicações foram confusão, agitação, vômito e controle da dor. As doses utilizadas foram de 12,5 a 50 mg, a cada 4 a 8 horas para a maioria dos pacientes. A duração da administração variou de 1 a 240 dias, com uma mediana de 4 dias. A levomepromazina foi efetiva no controle destes sintomas, com uma efetividade geral reportada como "boa" em 76% dos casos (67% para confusão e agitação, 94% para dor, e 86% para vômito). Sedação foi o mais proeminente evento adverso e foi reportada por 56% dos pacientes.

Referências
Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1996; 16 (1): 38 - 44.
Oliver DJ. The use of methotrimeprazine in terminal care. Br J Clin Pract 1985;39 (9) : 339 - 340.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

hipolabor 9101
Proc. Nº 023/2023
Ass

Farmacodinâmica

Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.

Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:

- pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da levomepromazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas após uma administração oral, e de 30 a 90 minutos após administração intramuscular. A biodisponibilidade é de 50%. A meia-vida da levomepromazina é variável de indivíduo para indivíduo (15 a 80 horas). Os metabólitos da levomepromazina são derivados sulfóxidos e um derivado dimetil ativo. A eliminação se dá pela urina e fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas:

- hipersensibilidade à levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- histórico de hipersensibilidade às fenotiazinas;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- antecedentes de agranulocitose;
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos; medicamentos que podem induzir torsades de pointes (sultoprida) (vide "Interações Medicamentosas");

Relativas:

- amamentação (vide "Advertências e Precauções - Lactação");
- álcool; levodopa; agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos; outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (vide "Interações Medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses da gravidez e durante a amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Acidente vascular cerebral

Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. O maleato de levomepromazina deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos com demência

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, maleato de levomepromazina deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "Reações Adversas").

hipolabor
Fls: 9102
Proc. N° 25351.972023
Ass

Todos os pacientes devem ser informados que o aparecimento de febre, dor de garganta, angina e infecção requerem que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente.
Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna neuroléptica
Em caso de hipertermia inexplicável, o tratamento deve ser interrompido, uma vez que este pode ser um dos sinais de síndrome maligna descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, maleato de levomepromazina não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

O aparecimento inesperado de íleo paralítico caracterizado por distensão e dores abdominais requer medidas em caráter de urgência.
Casos muito raros de enterocolite necrosante potencialmente fatal foram reportados (vide "Reações Adversas").

O maleato de levomepromazina deve ser evitado em hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, hipertrofia da próstata.

O risco de aparecimento de discinesia tardia, mesmo em doses baixas, especialmente em crianças e idosos, deve ser levado em consideração.

Precauções
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com maleato de levomepromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com maleato de levomepromazina devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

A levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide "Reações Adversas") e deve ser usado com cautela em pacientes epilépticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento da levomepromazina é necessária em:
- pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos;
- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave, devido ao risco de acúmulo;
- pacientes idosos exibindo grande sensibilidade à hipotensão ortostática, sedação e outros efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); eventual hipertrofia prostática;
- pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento.

Precauções devem ser tomadas com insuficiência hepática, devido ao risco de overdose.

No início do tratamento com maleato de levomepromazina devem ser realizados testes da função hepática. Durante o tratamento crônico, os exames de acompanhamento devem ser realizados pelo menos a cada 6-12 meses.

O maleato de levomepromazina deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática neste grupo de pacientes.

Gravidez
Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação. Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com maleato de levomepromazina.

Dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram efeito teratogênico. Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero a maleato de levomepromazina não excluem o risco de malformações congênitas. Portanto, o uso de maleato de levomepromazina não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Fls 9103
hipolabor 2023
Ass

Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de maleato de levomepromazina durante a gestação.
Se possível, é recomendável diminuir a dose, no final da gravidez, simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

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

Lactação
A levomeprazina é excretada no leite materno em baixas quantidades. O risco para a criança que está sendo amamentada não pode ser excluído. Deve-se decidir entre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com maleato de levomepromazina, levando-se em conta os benefícios da amamentação para a criança e o da terapia para a mulher.

Fertilidade
Não existem dados de fertilidade em animais.
Em humanos, por causa da interação com receptores de dopamina, a levomeprazina pode causar hiperproactinemia, que pode ser associada à diminuição da fertilidade nas mulheres. Alguns dados sugerem que o tratamento com levomeprazina esteja associado à diminuição da fertilidade em pacientes masculinos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A atenção do paciente é requerida, particularmente para os condutores de veículos e operadores de máquinas, por causa do risco de sonolência, desorientação e confusão ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Associações contraindicadas
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico;
- medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes.

Associações desaconselhadas
- agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da "síndrome maligna dos neurolépticos");
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos;
- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico não anti-infectivo. Caso a associação não possa ser evitada, deve ser controlado previamente o intervalo QT e deve ser monitorizado o eletrocardiograma;
- medicamentos antipsicóticos, quando usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico, apresentam um risco aumentado de arritmias.

Associações que necessitam de cuidados
- metabolismo do citocromo P450 2D6: a levomepromazina e seus metabólitos não hidroxilados são relatados como sendo inibidores do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Há a possibilidade de interação farmacocinética entre inibidores da CYP2D6, como fenotiazina, e substratos da CYP2D6. A coadministração de levomepromazina e fármacos que são principalmente metabolizados pelo sistema enzimático CYP2D6 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos. Monitorar pacientes para reações adversas dose-dependente associadas com substratos da CYP2D6, tais como amitriptilina/óxido-N amitriptilina;
- medicamentos que são pró-convulsivantes, ou que reduzem o limiar convulsivo, em uso combinado, devem ser cuidadosamente avaliados devido à gravidade do risco adicional (vide "Advertências e Precauções");

Fls 9104
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

- protetores gastrintestinais de ação tópica (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles;
- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica;
- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.

Associações a serem consideradas
- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da guanetidina no seu local de ação, a fibra simpática);
- atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H1 anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura na boca;
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição); barbitúricos; benzodiazepínicos; ansiolíticos outros como benzodiazepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H1 sedativos; anti-hipertensivos centrais, baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A alteração do estado de vigília pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool;
- lítio: risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou envenenamento com lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O maleato de levomepromazina deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico transparente contendo 10 comprimidos.
Características organolépticas: comprimido revestido, branco, 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

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto:
Psiquiatria: iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 administrações nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.

Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais: administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia, aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

Uso em crianças:
Como as doses pediátricas dificilmente podem ser obtidas com a apresentação comprimidos. Não se recomenda o uso de maleato de levomepromazina em crianças menores de 2 (dois) anos de idade.
Não há estudos dos efeitos de maleato de levomepromazina administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).
Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).
Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).
Reação muito rara (≤ 1/10.000).
Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Desconhecida: agranulocitose, recomenda-se a realização de hemogramas regularmente; leucopenia.

Fls 9105
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

Distúrbios endócrinos
Desconhecida: desregulação térmica, hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, impotência; frigidez.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição
Desconhecida: intolerância à glicose, hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções"), hiponatremia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios psiquiátricos
Desconhecida: estados de confusão, delírio, indiferença, reações de ansiedade, variações do estado de humor.

Distúrbios do sistema nervoso
Incomum: convulsões.
Desconhecida: parkinsonismo (com dosagem alta prolongada); sedação ou sonolência, mais acentuadas no início do tratamento; discinesia precoce (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo); discinesia tardia, que sobrevêm de tratamentos prolongados. A discinesia tardia pode ocorrer após a interrupção do neuroléptico e desaparece quando da reintrodução ou do aumento da posologia; os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.
Síndrome extrapiramidal:
- acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hipercinética;
- hipertônica, excitação motora;
- acatisia;
Desconhecida: síndrome maligna dos neurolépticos (vide "Advertências e Precauções"); efeitos anticolinérgicos como íleo paralítico, risco de retenção urinária, secura da boca, constipação, distúrbios de acomodação.

Distúrbios oculares
Desconhecida: depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento e, em geral, sem alterar a visão.

Distúrbios cardíacos
Desconhecida: torsades de pointes.
Alterações no ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T; arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio a-v, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com neurolépticos como fenotiazina, possivelmente relacionada à dose.

Distúrbios vasculares
Casos de tromboembolismo venoso (incomum), incluindo casos de embolismo pulmonar (desconhecida), algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda (desconhecida) foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide "Advertências e Precauções").
Desconhecida: hipotensão ortostática.

Distúrbios gastrintestinais
Desconhecida: enterocolite necrosante, a qual pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com levomepromazina.

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecida: lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas e mistas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Desconhecida: reações cutâneas alérgicas; fotossensibilidade.

Gestação, puerpério e condições perinatais
Desconhecida: síndrome de abstinência neonatal.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Desconhecida: priapismo.

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide "Advertências e Precauções"), bem como casos de morte súbita inexplicável, em pacientes que administraram neurolépticos como fenotiazina.

Fls 9106
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

Investigações
Desconhecida: ganho de peso, sorologia positiva para anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico.

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

10. SUPERDOSE
Síndrome parkinsoniana gravíssima, convulsão e coma.
O tratamento sintomático, sob vigilância respiratória e cardíaca contínua (risco de prolongamento do intervalo QT), deverá ser mantido até a recuperação do paciente.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0194
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: 10.042

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

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/10/2020.

Rev.02

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
20/07/2017	1507429/17-3	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	100mg/com: - Cartucho contendo 20 com - Caixa contendo 500 com
10/12/2019	3407000/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; - Composição.	VPS	100mg/com: - Caixa contendo 500 com
14/12/2020	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 de Bula Padrão; - Cuidados de Armazenamento do Medicamento (Aspectos Físicos); - Reações adversas.	VPS	100mg/com: - Caixa contendo 500 com

Fls 9107
Proc. Nº 023/2023
Ass
9

Fls 9108
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANOFI

NEOZINE®

(cloridrato de levomepromazina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oral

40 mg/mL

SANOFI Fls 9109 Proc. Nº 023/2023 Ass

NEOZINE®
cloridrato de levomepromazina

APRESENTAÇÃO
Solução oral 40 mg/mL (gotas): frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS.

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução oral (gotas) de NEOZINE contém 44,80 mg de cloridrato de levomepromazina equivalente a 40 mg de levomepromazina.
Excipientes: álcool etílico 96°GL, sacarose líquida, glicerol, ácido ascórbico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada gota contém 1 mg de levomepromazina.
Cada 1 mL de NEOZINE 4% solução oral equivale a 40 gotas.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
NEOZINE é um medicamento cuja ação esperada é a sedação e melhora de quadros mentais, como por exemplo, a ansiedade em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
NEOZINE age no Sistema Nervoso Central (SNC) através de sua propriedade antidopaminérgica (que inibem a estimulação excessiva do SNC).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
NEOZINE não deve ser utilizado nos seguintes casos:
- pacientes com hipersensibilidade à levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- histórico de hipersensibilidade às fenotiazinas;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos (alterações na uretra e próstata);
- risco de glaucoma (aumento da pressão intraocular) de ângulo-fechado;
- antecedentes de agranulocitose (diminuição de granulócitos no sangue);
- pacientes que fazem uso de medicamentos que pertencem à classe agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção nos casos de pacientes com doença de Parkinson;
- medicamentos que podem induzir torsades de pointes (quadro específico de alteração nos batimentos cardíacos) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas");
amamentação (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento? - Lactação");
- em associação com álcool, levodopa, agonistas dopaminérgicos (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses de gravidez e durante a amamentação.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
ADVERTÊNCIAS
Medicamentos da classe dos neurolépticos fenotiazínicos, a qual o NEOZINE pertence, podem potencializar o prolongamento do intervalo QT (alteração observada em eletrocardiograma e que está relacionada aos batimentos do coração), o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares (descompasso dos batimentos do coração) graves do tipo torsades de pointes (tipo de alteração grave nos batimentos cardíacos), que é potencialmente fatal (morte súbita). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento.
Exceto nas situações de emergência, é recomendado que o médico realize um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

NEOZINE deve ser usado com cautela nos seguintes casos:

SANOFI Fls 9110
Proc. Nº 023/2023
Ass

- pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais (derrames cerebrais). Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído;
- pacientes idosos com demência (perda ou diminuição da capacidade de raciocínio) uma vez que esta população de paciente está sob risco de morte aumentada. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes;
- pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo. Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEOZINE deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?").

O aparecimento de febre, dor de garganta, angina (dor no peito) e de alguma infecção requerem que o médico seja informado imediatamente para que o controle do hemograma (exame de sangue) seja feito rapidamente; Em caso de modificação espontânea do último resultado [hiperleucocitose (aumento dos glóbulos brancos), granulopenia (diminuição dos glóbulos brancos)], o médico deve ser consultado para avaliar a continuidade do tratamento.

Síndrome maligna: em caso de hipertermia (febre) inexplicável, é fundamental informar ao médico imediatamente para que ele avalie a suspensão do tratamento, uma vez que este pode ser um dos sinais de síndrome maligna que tem sido descrita com o uso de neurolépticos (palidez, febre, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial (alterações da pressão arterial), podem preceder o aparecimento da febre e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem indeterminada e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, NEOZINE não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

Procure imediatamente atendimento médico ou hospitalar em caso de aparecimento inesperado de íleo paralítico (obstrução funcional do intestino) caracterizado por distensão e dores abdominais.

Casos muito raros de enterocolite necrosante (inflamação do intestino delgado e do cólon com formação de úlceras e necrose) potencialmente fatal foram reportados (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?").

NEOZINE deve ser evitado em hipotireoidismo (produção insuficiente de hormônio pela glândula tireoide), insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo), feocromocitoma (tumor da glândula supra-renal), miastenia gravis (doença que acomete os nervos e os músculos (neuromuscular), cuja principal característica é a fadiga), hipertrofia da próstata (aumento do tamanho da próstata).

O risco de aparecimento de discinesia (movimentos involuntários anormais do corpo) tardia, mesmo em doses baixas, especialmente em crianças e idosos, deve ser levado em consideração.

Populações especiais
Em crianças, devido ao impacto nas funções intelectuais, é recomendado um exame clínico anual avaliando a capacidade de aprendizagem. A dosagem deve ser regularmente adaptada em função do estado clínico da criança. A administração do medicamento em crianças com menos de 6 anos de idade deve ser realizada somente em situações excepcionais.

Fls 9111
Proc. Nº 023/2023
Ass

Não se recomenda o uso de NEOZINE em crianças com menos de 2 (dois) anos de idade.

Devido à presença de sacarose no medicamento, este é contraindicado em caso de intolerância à frutose, síndrome de má-absorção da glicose e galactose e de déficit na sucrase-isomaltase. Deve-se levar em consideração a presença de álcool na formulação do produto (vide "Composição").

PRECAUÇÕES

Hiperglicemia (nível alto de açúcar no sangue) ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEOZINE. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEOZINE devem realizar monitoramento glicêmico (controle do açúcar no sangue) apropriado durante o tratamento (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?").

A levomepromazina pode diminuir o limiar para convulsões e deve ser usado com cautela em pacientes epilépticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento da levomepromazina é necessária nos seguintes casos:
- pacientes portadores de certas doenças cardiovasculares;
- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave (redução grave das funções do fígado e/ou rins);
- pacientes idosos exibindo grande sensibilidade à hipotensão ortostática (queda súbita de pressão arterial quando um indivíduo assume a posição ereta), sedação e outros efeitos extrapiramidais (relacionado à coordenação dos movimentos); constipação crônica [risco de íleo paralítico (obstrução funcional dos intestinos)]; eventual hipertrofia prostática (aumento do tamanho da próstata);
- pacientes epilépticos. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer interrupção do tratamento.

A ingestão de álcool, assim como de medicamentos contendo álcool em sua formulação, é fortemente desaconselhada durante o tratamento.

Precauções devem ser tomadas com insuficiência hepática (redução grave das funções do fígado), devido ao risco de overdose (dose excessiva capaz de provocar efeitos adversos).

No início do tratamento com NEOZINE devem ser realizados testes da função hepática. Durante o tratamento crônico (de longa duração), os exames de acompanhamento devem ser realizados pelo menos a cada 6-12 meses.

NEOZINE deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática (queda significativa da pressão arterial após assumir a posição de pé) neste grupo de pacientes.
Pacientes idosos não devem usar o medicamento sem orientação médica.

Gravidez

Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia (respiração rápida e anormal) a angústia respiratória, bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) e hipotonia (flacidez muscular), sendo estes mais comuns quando outros medicamentos do tipo psicotrópicos ou antimuscarínicos forem concomitantemente administrados;
- sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial (obstrução intestinal do recém-nascido), retardo da eliminação do mecônio (primeiras fezes eliminadas pelo recém-nascido), dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco);
- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais (alteração neurológica que leva a distúrbios do equilíbrio e da movimentação) incluindo tremor e hipertonia (aumento anormal do tônus muscular), sonolência, agitação.

Fls 9112
Proc. SANOFI
Ass
Fls
Proc. Nº 023/2023

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento com NEOZINE ou após seu término, pois é recomendável limitar a duração da prescrição de NEOZINE durante a gestação.
No final da gravidez, se possível, é recomendável diminuir a dose simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos [por exemplo: íleo meconial (obstrução intestinal do recém-nascido), retardo da eliminação do mecônio (primeiras fezes eliminadas pelo recém-nascido), dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco)] dos neurolépticos.

NEOZINE não é recomendado durante a gravidez.
Converse com seu médico antes de tomar este medicamento:
- se é uma mulher em idade fértil e que não usa métodos contraceptivos eficazes ou;
- se está grávida, pode engravidar ou pensa estar grávida.

Converse com o seu médico sobre a necessidade de monitoramento e tratamento adequado do recém-nascido de mães tratadas com NEOZINE, uma vez que estes procedimentos são recomendados.

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

Lactação
A levomeprazina é excretada no leite materno em baixas quantidades. O risco para a criança que está sendo amamentada não pode ser excluído. O médico deve decidir entre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com NEOZINE, levando-se em conta os benefícios da amamentação para a criança e o da terapia para a mulher.

Fertilidade
Não existem dados de fertilidade em animais.
Em humanos, por causa da interação com receptores de dopamina, a levomeprazina pode causar hiperproactinemia, que pode ser associada à diminuição da fertilidade nas mulheres. Alguns dados sugerem que o tratamento com levomeprazina esteja associado à diminuição da fertilidade em pacientes masculinos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A atenção é requerida, particularmente para os condutores de veículos e operadores de máquinas, por causa do risco de sonolência, desorientação e confusão ligado ao medicamento, sobretudo no início do tratamento.
Durante o tratamento com NEOZINE, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção diabéticos: contém açúcar. (NEOZINE contém sacarose líquida 409,5 mg/mL e caramelo 7 mg/mL).

Devido à presença de álcool na formulação de NEOZINE, este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de NEOZINE é contraindicado com as seguintes substâncias
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente com doença de Parkinson. Em caso de síndrome extrapiramidal (relacionada à coordenação dos movimentos): induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico;
- medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular (das cavidades do coração), particularmente torsades de pointes.

SANOFI
Fls 9113
Proc. Nº 023/2023
Ass

O uso de NEOZINE é desaconselhado com as seguintes substâncias
- agonistas dopaminérgicos em pacientes com doença de Parkinson: ocorre antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e neurolépticos. O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da "síndrome maligna dos neurolépticos");
- álcool: os efeitos sedativos (calmantes) dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância (atenção) pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;
- levodopa: antagonismo (inibição da função) recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes com doença de Parkinson, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos;
- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico (capacidade de provocar alterações no eletrocardiograma chamadas torsade de pointes) não anti-infectivo. Caso a associação não possa ser evitada, seu médico deve controlar previamente o intervalo QT e deve monitorar o eletrocardiograma;
- medicamentos antipsicóticos (medicamentos usados no tratamento das psicoses), quando usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (intervalo medido no eletrocardiograma, que quando aumentado associa-se ao aumento do risco de arritmias e até morte súbita) (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico (desbalanço de sais minerais), apresentam um risco aumentado de arritmias (descompasso dos batimentos do coração).

O uso de NEOZINE necessita de cuidados quando usado com as seguintes substâncias
- metabolismo do citocromo P450 2D6: a levomepromazina e seus metabólitos não hidroxilados são relatados como sendo inibidores do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Há a possibilidade de interação medicamentosa entre inibidores da CYP2D6, como fenotiazina, e substratos da CYP2D6. A coadministração de levomepromazina e fármacos que são principalmente metabolizados pelo sistema enzimático CYP2D6 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos. Os pacientes devem ser monitorados para reações adversas dose-dependente associadas com substratos da CYP2D6, tais como amitriptilina/óxido-N amitriptilina;
- medicamentos que são pró-convulsivantes, ou que reduzem o limiar convulsivo, em uso combinado, devem ser cuidadosamente avaliados devido à gravidade do risco adicional (vide "Advertências e Precauções");
- protetores gastrintestinais de ação tópica (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles;
- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica;
- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes (que diminuem a concentração corporal de potássio), laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.

O uso de NEOZINE deve ser considerado quando usado com as seguintes substâncias:
- anti-hipertensivos (medicamentos que tratam a pressão alta): aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão (pressão baixa) ortostática (efeito aditivo);
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina;
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H_1 anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária (dificuldade para urinar), constipação (prisão de ventre) e secura na boca;

SANOFI Fls 9114
Proc. Nº 023/2023

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição); barbitúricos, benzodiazepínicos; ansiolíticos outros como benzodiazepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H_1 sedativos; anti-hipertensivos centrais, baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória (diminuição da respiração). A alteração do estado de vigília pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool;
- lítio: risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna (síndrome com uma série de sintomas que podem surgir em determinados indivíduos devido ao uso de neurolépticos) ou envenenamento com lítio.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.
Este medicamento não deve ser administrado diretamente na boca. Ele deve ser sempre diluído em água.



5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

NEOZINE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 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.

Características do medicamento
Líquido límpido de cor fortemente marrom e com odor de menta.

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?

NEOZINE **deve ser diluído em água açucarada** e nunca administrado diretamente sobre a língua.

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.		**Figura 2** 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. NEOZINE **deve ser diluído em água açucarada** e nunca administrado diretamente sobre a língua. Cada 1 mL = 40 gotas **(1 gota = 1 mg de levomepromazina).**	

O modo de uso de NEOZINE é essencialmente individual e deve ser estabelecido pelo médico.

Uso em crianças
De 2 a 15 anos de idade: 0,1 a 0,2 mg/kg em 24 horas.
As gotas devem ser diluídas em água açucarada e nunca administradas diretamente na língua.

SANOFI Fls 9115
Proc. Nº 023/2023
Ass

Deve-se observar atentamente que as doses de NEOZINE para crianças são diferentes das doses para adultos.

Uso adulto
Psiquiatria: iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 tomadas nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.
Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais: administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia; aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
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).
Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Desconhecida: agranulocitose (diminuição na contagem de granulócitos no sangue), recomenda-se a realização de hemogramas regularmente; leucopenia (diminuição no número de leucócitos).

Distúrbios endócrinos
Desconhecida: desregulação térmica (temperatura corporal), hiperprolactinemia (aumento na prolactina) que pode resultar em galactorreia (produção de leite excessiva ou inadequada), ginecomastia (aumento das mamas em homens), amenorreia (ausência de menstruação), impotência; frigidez (distúrbios do desejo sexual).

Distúrbios do metabolismo e da nutrição
Desconhecida: intolerância à glicose, hiperglicemia (aumento de açúcar no sangue), hiponatremia (transtorno dos sais presentes no sangue) e síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios psiquiátricos
Desconhecida: estados de confusão, delírio, indiferença, reações de ansiedade, variações do estado de humor.

Distúrbios do sistema nervoso
Incomum: convulsões.
Desconhecida: parkinsonismo (com dosagem alta prolongada); sedação ou sonolência, mais acentuadas no início do tratamento; discinesia precoce (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo); discinesia tardia, que sobrevêm de tratamentos prolongados. A discinesia tardia pode ocorrer após a interrupção do

SANOFI 9116
Proc. Nº 023/2023
Ass

neuroléptico e desaparecem quando da reintrodução ou do aumento da posologia; os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.
Síndrome extrapiramidal:
- acinética (escassez e lentidão dos movimentos), com ou sem hipertonia (escassez e lentidão dos movimentos), e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hipercinética; - hipertônica (aumento dos movimentos-tremores e rigidez muscular), excitação motora;
- acatisia (inquietação).
Desconhecida: síndrome maligna dos neurolépticos (síndrome com uma série de sintomas que podem surgir em determinados indivíduos devido ao uso de neurolépticos) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"); efeitos anticolinérgicos como íleo paralítico, risco de retenção urinária, secura da boca, constipação (prisão de ventre), distúrbios de acomodação visual (distúrbios visuais que alteram a capacidade de elasticidade do cristalino de mudar de forma para focalizar objetos situados a diferentes distâncias).

Distúrbios oculares
Desconhecida: depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento e, em geral, sem alterar a visão.

Distúrbios cardíacos
Desconhecida: torsades de pointes (quadro específico de alteração nos batimentos do coração).
Alterações no ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T; arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio a-v, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com neurolépticos como fenotiazina, possivelmente relacionada à dose.

Distúrbios vasculares
Casos de tromboembolismo venoso (obstrução de uma veia causada por um coágulo de sangue na corrente sanguínea) (incomum), incluindo casos de embolismo pulmonar (presença de um coágulo em uma artéria do pulmão) (desconhecida), algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia) (desconhecida) foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEOZINE deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Distúrbios gastrintestinais
Desconhecida: enterocolite necrosante (inflamação do intestino delgado e do cólon com formação de úlceras e necrose), a qual pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com levomepromazina.

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecida: lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas e mistas (relativo à redução do fluxo biliar), icterícia colestática (coloração amarelada da pele e das membranas mucosas, devido ao fluxo irregular da bile).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Desconhecida: reações cutâneas (na pele) alérgicas; fotossensibilidade (sensibilidade à luz).

Gestação, puerpério e condições perinatais
Desconhecida: síndrome de abstinência neonatal.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Desconhecida: priapismo (ereção prolongada e dolorosa que pode durar horas, e não está associada com atividade sexual).

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"), bem como casos de morte súbita inexplicável, em pacientes que administraram neurolépticos como fenotiazina.

SANOFI Fls 9117
Proc. Nº 023/2023
Ass

Investigações
Desconhecida: ganho de peso, sorologia positiva para anticorpos antinucleares (anticorpos encontrados em doenças auto-imunes) sem lúpus eritematoso (doença multissistêmica autoimune) clínico.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Pode ocorrer Síndrome Parkinsoniana (síndrome específica caracterizada por tremor, movimentos diminuídos ou lentos da musculatura do corpo, rigidez e instabilidade postural) gravíssima, convulsão e coma.
O tratamento dos sintomas, sob vigilância respiratória e cardíaca contínua (risco de prolongamento do intervalo QT), deverá ser mantido até a recuperação do paciente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8326.0316
Farm. Resp.: Mauricio R. Marante
CRF-SP nº 28.847

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB030619

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/06/2019.

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 da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/09/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019 29/03/2019	2132110/19-8 0291415/19-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento 1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
03/09/2018	0862006/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2018	0862006/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2018	**VP** QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR **VPS** ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9118
Proc. Nº 023/2023
Ass

							REAÇÕES ADVERSAS		
01/06/2017	1076873/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2017	1076873/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2017	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
21/10/2016	2414882/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	2414882/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula Profissional 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
27/02/2015	179794/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	179794/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9119
Proc. Nº 023/2023
Ass

25/06/2014	0496730/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0496730/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
09/12/2013	1035785/13-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2012	0156459/12-5	Inclusão de local de fabricação do fármaco	25/11/2013	Bula Profissional 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
09/09/2013	0757818/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2013	0757818/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2013	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9120
Proc. Nº 023/2023
Ass

							9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		

Fls 9121
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANOFI

Fls 9122
Proc. Nº 023/2023
Ass

NEOZINE®

(maleato de levomepromazina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

25 e 100 mg

SANOFI

Fls 9123
Proc. Nº 023/2023
Ass

NEOZINE®
maleato de levomepromazina

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 25 mg ou 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO
NEOZINE 25 mg
Cada comprimido revestido contém 33,80 mg de maleato de levomepromazina equivalente a 25 mg de levomepromazina.
Excipientes: amido de milho, dextrina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol 20000.

NEOZINE 100 mg
Cada comprimido revestido contém 135 mg de maleato de levomepromazina equivalente a 100 mg de levomepromazina.
Excipientes: amido de milho, dextrina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose e macrogol 20000.

1. INDICAÇÕES

NEOZINE apresenta um vasto campo de aplicação terapêutica. Está indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, sedativa em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ansiedade
Um estudo duplo-cego efetuado por Blind et al em 1996 teve como objetivo avaliar as propriedades antipsicóticas e ansiolíticas da risperidona versus haloperidol e levomepromazina.
Foram avaliados 62 pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de esquizofrenia que foram designados randomizadamente a receber risperidona (dose média de 7,4 mg/dia), haloperidol (7,6 mg/dia), ou levomepromazina (100 mg/dia) por 4 semanas.
A melhora clínica, definida como uma redução de 20% no resultado total da Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS) no desfecho, foi atingida por 81% dos pacientes tratados com risperidona, 60% dos pacientes tratados com haloperidol e 52% dos pacientes tratados com levomepromazina ($p < 0,05$). A redução no resultado total de severidade da PANSS e Escala de Impressão Clínica Global do baseline ao desfecho foi significantemente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.
Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significantemente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significante. Sintomas extrapiramidais (resultado na Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) foram mais severos nos pacientes tratados com haloperidol do que nos outros dois grupos, mas poucas diferenças foram evidentes entre os pacientes tratados com risperidona e levomepromazina.

Tratamento adjuvante da dor em pacientes terminais
- Oliver DJ 1985
Neste levantamento retrospectivo, os dados de 675 pacientes com doença maligna avançada, admitidos no St Christopher's Hospice (Sydenham, London, UK) em 1981 foram revisados e demonstraram que 80 (12%) receberam levomepromazina. As principais indicações foram confusão, agitação, vômito e controle da dor. As doses utilizadas foram de 12,5 a 50 mg, a cada 4 a 8 horas para a maioria dos pacientes. A duração da administração variou de 1 a 240 dias, com uma mediana de 4 dias. A levomepromazina foi efetiva no controle destes sintomas, com uma efetividade geral reportada como "boa" em 76% dos casos (67% para confusão e agitação, 94% para dor, e 86% para vômito). Sedação foi o mais proeminente evento adverso e foi reportada por 56% dos pacientes.

SANOFI

Fls 9124
Proc. Nº 023/2023
Ass

Referências
Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(1): 38-44.
Oliver DJ. The use of methotrimeprazine in terminal care. Br J Clin Pract 1985; 39(9): 339-340.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.
Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:
- pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da levomepromazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

Farmacocinética
As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas após uma administração oral, e de 30 a 90 minutos após administração intramuscular. A biodisponibilidade é de 50%. A meia-vida da levomepromazina é variável de indivíduo para indivíduo (15 a 80 horas). Os metabólitos da levomepromazina são derivados sulfóxidos e um derivado dimetil ativo. A eliminação se dá pela urina e fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas:
- hipersensibilidade à levomepromazina, outras fenotiazinas ou aos demais componentes do produto;
- em crianças menores de 1 ano, devido a uma possível associação entre o uso de produtos contendo fenotiazina e a Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI).

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses da gravidez e durante a amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema, foram relatadas com o uso de NEOZINE. Em caso de reação alérgica, o tratamento com NEOZINE deve ser interrompido e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide "Reações Adversas").

NEOZINE deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia grave ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, regulação da temperatura perturbada e insônia, foram muito raramente relatados após a interrupção abrupta de altas doses de neurolépticos.

Também pode ocorrer recidiva, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, a retirada gradual é aconselhável. Os sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento em qualquer dose. A suspensão do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis

SANOFI 9125
Proc. Nº 023/2023
Ass

fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide "Reações Adversas").
Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Acidente vascular cerebral
Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEOZINE deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos
Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

O monitoramento cuidadoso do tratamento com levomepromazina é necessário quando administrado em pacientes idosos que exibem maior suscetibilidade à hipotensão ortostática, sedação e efeitos extrapiramidais, constipação crônica (risco de íleo paralítico) e possível hipertrofia prostática.

NEOZINE deve ser usado com cautela em idosos devido à sua suscetibilidade a drogas que agem no sistema nervoso central e uma dosagem inicial mais baixa é recomendada. Há um risco aumentado de parkinsonismo induzido por drogas em idosos, especialmente após o uso prolongado.

NEOZINE deve ser usado com precaução em idosos, especialmente durante o tempo muito quente ou muito frio (risco de hiper, hipotermia).

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEOZINE deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "Reações Adversas").

Como agranulocitose foi relatada, o monitoramento regular do hemograma completo é recomendado. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide "Reações Adversas") e requer investigação hematológica imediata.
Todos os pacientes devem ser informados que o aparecimento de febre, dor de garganta, angina e infecção requerem que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente.
Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna neuroléptica
Em caso de hipertermia inexplicável, o tratamento deve ser interrompido, uma vez que este pode ser um dos sinais de síndrome maligna descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem

SANOFI
Fls 9126
Proc. Nº 023/2023
Ass

idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, NEOZINE não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

Casos muito raros de colite necrosante potencialmente com risco de vida foram reportados (vide "Reações Adversas").

O risco de aparecimento de discinesia tardia, mesmo em doses baixas, especialmente em crianças e idosos, deve ser levado em consideração.

Precauções
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEOZINE. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEOZINE devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

A levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide "Reações Adversas") e deve ser usado com cautela em pacientes epilépticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento da levomepromazina é necessária em:
- pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos;
- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave, devido ao risco de acúmulo;
- pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição à luz solar direta.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento com NEOZINE.
As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Precauções devem ser tomadas com insuficiência hepática, devido ao risco de overdose.

No início do tratamento com NEOZINE devem ser realizados testes da função hepática. Durante o tratamento crônico, os exames de acompanhamento devem ser realizados pelo menos a cada 6-12 meses.

NEOZINE deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática neste grupo de pacientes.

Gravidez
O uso de NEOZINE não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.
Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação. Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com NEOZINE.

SANOFI Fls 9127
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram efeito teratogênico. Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero a NEOZINE não excluem o risco de malformações congênitas.
Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de NEOZINE durante a gestação.
Se possível, é recomendável diminuir a dose, no final da gravidez, simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhe as pacientes a evitar engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

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

Lactação
As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com NEOZINE.

Fertilidade
Não existem dados de fertilidade em animais.
Em humanos, por causa da interação com receptores de dopamina, a levomeprazina pode causar hiperproactinemia, que pode ser associada à diminuição da fertilidade nas mulheres. Alguns dados sugerem que o tratamento com levomeprazina esteja associado à diminuição da fertilidade em pacientes masculinos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem ser avisados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como NEOZINE os afeta.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar (NEOZINE 25 mg contém 15 mg de dextrina e NEOZINE 100 mg contém 30 mg de dextrina).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Quando o tratamento para sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos for necessário, os agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos devem ser usados de preferência à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação antiparkinsoniana dos dopaminérgicos;
- medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes.

Associações desaconselhadas ou que exigem precauções
- agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos: O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos

Fls 9128
SANOFI Proc. Nº 023/2023
Ass

tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da "síndrome maligna dos neurolépticos"). Para pacientes parkinsonianos que requerem tratamento com neurolépticos e dopaminérgicos, use as doses mínimas eficazes de ambos os medicamentos;
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos;
- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico não anti-infectivo. Caso a associação não possa ser evitada, deve ser controlado previamente o intervalo QT e deve ser monitorizado o eletrocardiograma;
- medicamentos antipsicóticos, quando usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico, apresentam um risco aumentado de arritmias;
- a ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina;
- lítio: há o risco de desenvolver sintomas neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou de envenenamento por lítio;
- a levomepromazina é um inibidor moderado do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores do CYP2D6, como as fenotiazinas, e os substratos do CYP2D6. A co-administração de levomepromazina com amitriptilina/amitriptilinóxido, um substrato do CYP2D6, pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido. Monitore os pacientes quanto a reações adversas dependentes da dose associada à amitriptilina/amitriptilinóxido;
- NEOZINE deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monamina oxidase devem ser evitados durante o uso de NEOZINE;
- devido ao risco de convulsão, o uso combinado de medicamentos que diminuem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente avaliado;
- protetores gastrintestinais de ação tópica (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos pode ocorrer. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles;
- a administração de NEOZINE em pacientes tomando agentes antidiabéticos pode levar a um aumento nos níveis de açúcar no sangue. Avise o paciente com antecedência e oriente-o a aumentar o automonitoramento dos níveis de sangue e urina. Se necessário, ajuste a dosagem do antidiabético durante e após a interrupção do tratamento com NEOZINE;
- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica;
- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica;
- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina;
- atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H_1 anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura na boca;
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição); barbitúricos; benzodiazepínicos; ansiolíticos outros como benzodiazepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H_1 sedativos; anti-hipertensivos centrais, baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e

Fls 9129
SANOFI Proc. Nº 023/2023
Ass

outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A alteração do estado de vigília pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEOZINE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas
Neozine 25 mg: comprimido revestido, redondo, de cor branca a creme. A face superior é monossectada e a face inferior contém a impressão "304AV".
Neozine 100 mg: comprimido envernizado, redondo, biconvexo, de cor branca a ligeiramente amarelada. A face superior é monossectada e a face inferior contém a impressão "305AV".

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto
Psiquiatria: iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 administrações nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.

Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais: administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia; aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

Uso em crianças
Como as doses pediátricas dificilmente podem ser obtidas com a apresentação comprimidos, deve ser utilizada a apresentação solução oral a 4% para estes pacientes. Não se recomenda o uso de NEOZINE em crianças menores de 2 (dois) anos de idade.
Não há estudos dos efeitos de NEOZINE administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).
Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).
Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).
Reação muito rara (≤ 1/10.000).
Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Desconhecida: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica).

Fls 9130
SANOFI Proc. 023/2023
Ass

Doenças do sistema imunológico
Desconhecido: hipersensibilidade, urticária, angioedema.

Distúrbios endócrinos
Desconhecida: desordem de regulação da temperatura, hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição
Desconhecida: tolerância à glicose prejudicada, hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções"), hiponatremia (vide "Advertências e Precauções"), síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios psiquiátricos
Desconhecida: estado de confusão, delírio, indiferença, ansiedade, alterações do estado de humor.

Distúrbios do sistema nervoso
Incomum: convulsões.
Desconhecida: parkinsonismo; sedação ou sonolência; tontura; insônia; distonia (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo); discinesia tardia, que sobrevêm de tratamentos prolongados. A discinesia tardia pode ocorrer após a interrupção do neuroléptico e desaparece quando da reintrodução ou do aumento da posologia; os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.
Síndrome extrapiramidal:
- acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hipercinética;
- hipertônica, excitação motora;
- acatisia;
Desconhecida: síndrome maligna dos neurolépticos (vide "Advertências e Precauções"); efeitos anticolinérgicos como íleo paralítico, risco de retenção urinária, secura da boca, constipação, distúrbios de acomodação.

Distúrbios oculares
Desconhecida: distúrbio de acomodação, depósitos corneanos (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento e, em geral, sem alterar a visão).

Distúrbios cardíacos
Houve relatos de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide "Advertências e Precauções"), bem como casos de morte súbita inexplicada, em pacientes recebendo fenotiazinas neurolépticas.
Desconhecida: torsade de pointes; alterações no ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T; arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com neurolépticos como fenotiazina, possivelmente relacionada à dose.

Distúrbios vasculares
Casos de tromboembolismo venoso (incomum), incluindo casos de embolismo pulmonar (desconhecida), algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda (desconhecida) foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide "Advertências e Precauções").
Desconhecida: hipotensão ortostática.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Desconhecido: depressão respiratória, congestão nasal.

Distúrbios gastrintestinais
Desconhecida: colite necrosante, a qual pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com levomepromazina.

SANOFI Fls 9131
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecida: icterícia colestática e lesão hepática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Desconhecida: reações cutâneas; rash; reações de fotossensibilidade; distúrbio de pigmentação.

Doenças renais e urinárias
Desconhecido: risco de retenção urinária.

Gestação, puerpério e condições perinatais
Desconhecida: síndrome de abstinência neonatal (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Desconhecida: priapismo; distúrbio de ejaculação.

Investigações
Desconhecida: aumento de peso, teste de função hepática anormal, sorologia positiva para anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico.

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

10. SUPERDOSE

Doses altas causam depressão do sistema nervoso central, apresentando-se como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência ao coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Esses efeitos podem ser potencializados por outros medicamentos ou pelo álcool. A síndrome anticolinérgica pode ocorrer. Pode ocorrer síndrome parkinsoniana grave.
Em caso de superdosagem de NEOZINE, tome todas as medidas adequadas imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8326.0316
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB091221

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

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

SANOFI 9132
Proc. Nº 023/2023
Ass

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/01/2022.

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 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? 9. O QUE DEVO FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20

Fls 9133
Proc. Nº 023/2023
Ass

29/10/2020	3772862/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2020	3772862/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2020	DIZERES LEGAIS 9 – REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20
24/09/2019	2246974/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019 29/03/2019	2132110/19-8 0291415/19-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento 1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20

Fls 9134
Proc. Nº 023/2023
Ass.

03/09/2018	0862006/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2018	0862006/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2018	**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** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20
01/06/2017	1076873/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2017	1076873/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2017	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula Profissional 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20
21/10/2016	2414882/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	2414882/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20

Fls 9135
Proc. Nº 023/2023
Ass

							Bula Profissional 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		
27/02/2015	179794/15-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	0179794/15-8	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20
25/06/2014	0496730/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0496730/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20
26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM REV CT BL AL AL X 20

Fls 9136
Proc. Nº 023/2023
Ass

							PRECAUÇÕES? 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		

Fls 9137
Proc. Nº 023/2023
Ass

SANOFI

9138
Fls
Proc. Nº 023/2023
Ass

NEOZINE®

(cloridrato de levomepromazina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oral

40 mg/mL

SANOFI
Fls 9139
Proc. Nº 023/2023
Ass

NEOZINE®
cloridrato de levomepromazina

APRESENTAÇÃO
Solução oral 40 mg/mL (gotas): frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS.

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução oral (gotas) de NEOZINE contém 44,80 mg de cloridrato de levomepromazina equivalente a 40 mg de levomepromazina.
Excipientes: álcool etílico 96°GL, sacarose líquida, glicerol, ácido ascórbico, caramelo, essência de hortelã e água purificada.

Cada gota contém 1 mg de levomepromazina.
Cada 1 mL de NEOZINE 4% solução oral equivale a 40 gotas.

1. INDICAÇÕES

NEOZINE apresenta um vasto campo de aplicação terapêutica. Está indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, sedativa em pacientes psicóticos e na terapia adjuvante para o alívio do delírio, agitação, inquietação, confusão, associados com a dor em pacientes terminais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ansiedade
Um estudo duplo-cego efetuado por Blind et al em 1996 teve como objetivo avaliar as propriedades antipsicóticas e ansiolíticas da risperidona versus haloperidol e levomepromazina.
Foram avaliados 62 pacientes hospitalizados com exacerbação aguda de esquizofrenia que foram designados randomizadamente a receber risperidona (dose média de 7,4 mg/dia), haloperidol (7,6 mg/dia), ou levomepromazina (100 mg/dia) por 4 semanas.
A melhora clínica, definida como uma redução de 20% no resultado total da Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS) no desfecho, foi atingida por 81% dos pacientes tratados com risperidona, 60% dos pacientes tratados com haloperidol e 52% dos pacientes tratados com levomepromazina ($p < 0,05$). A redução no resultado total de severidade da PANSS e Escala de Impressão Clínica Global do baseline ao desfecho foi significantemente maior no grupo de pacientes tratados com risperidona que nos outros dois grupos.
Reduções nos resultados da Escala de Ansiedade Psicótica foram significantemente maiores nos pacientes tratados com risperidona do que nos pacientes tratados com levomepromazina; a diferença entre o haloperidol e a levomepromazina não foi significante. Sintomas extrapiramidais (resultado na Escala de Avaliação de Sintomas Extrapiramidais) foram mais severos nos pacientes tratados com haloperidol do que nos outros dois grupos, mas poucas diferenças foram evidentes entre os pacientes tratados com risperidona e levomepromazina.

Tratamento adjuvante da dor em pacientes terminais
- Oliver DJ 1985
Neste levantamento retrospectivo, os dados de 675 pacientes com doença maligna avançada, admitidos no St Christopher's Hospice (Sydenham, London, UK) em 1981 foram revisados e demonstraram que 80 (12%) receberam levomepromazina. As principais indicações foram confusão, agitação, vômito e controle da dor. As doses utilizadas foram de 12,5 a 50 mg, a cada 4 a 8 horas para a maioria dos pacientes. A duração da administração variou de 1 a 240 dias, com uma mediana de 4 dias. A levomepromazina foi efetiva no controle destes sintomas, com uma efetividade geral reportada como "boa" em 76% dos casos (67% para confusão e agitação, 94% para dor, e 86% para vômito). Sedação foi o mais proeminente evento adverso e foi reportada por 56% dos pacientes.

Referências
Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(1): 38-44.

SANOFI
Fls 9140
Proc. Nº 023/2023
Ass

Oliver DJ. The use of methotrimeprazine in terminal care. Br J Clin Pract 1985; 39(9): 339-340.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico.
Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis:
- pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento;
- pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia).

No caso da levomepromazina, sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.

Farmacocinética
As concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1 a 3 horas após uma administração oral, e de 30 a 90 minutos após administração intramuscular. A biodisponibilidade é de 50%. A meia-vida da levomepromazina é variável de indivíduo para indivíduo (15 a 80 horas). Os metabólitos da levomepromazina são derivados sulfóxidos e um derivado dimetil ativo. A eliminação se dá pela urina e fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas:
- hipersensibilidade à levomepromazina, outras fenotiazinas ou aos demais componentes do produto;
- em crianças menores de 1 ano, devido a uma possível associação entre o uso de produtos contendo fenotiazina e a Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI).

Relativas:
- amamentação (vide "Advertências e Precauções - Lactação");
- álcool; levodopa; agonistas dopaminérgicos (vide "Interações Medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes grávidas nos três primeiros meses da gravidez e durante a amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema, foram relatadas com o uso de NEOZINE. Em caso de reação alérgica, o tratamento com NEOZINE deve ser interrompido e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide "Reações Adversas").

NEOZINE deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia grave ou hipertrofia da próstata, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo estreito ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, regulação da temperatura perturbada e insônia, foram muito raramente relatados após a interrupção abrupta de altas doses de neurolépticos.
Também pode ocorrer recidiva, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, a retirada gradual é aconselhável. Os sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento em qualquer dose. A suspensão do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo torsades de pointes, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis

SANOFI Fls 9141
Proc. Nº 023/2023
Ass

fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide "Reações Adversas").
Exceto nas situações de emergência, é recomendado realizar um eletrocardiograma na avaliação inicial dos pacientes que serão tratados com neurolépticos.

Acidente vascular cerebral
Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certos fármacos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outros fármacos antipsicóticos ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. NEOZINE deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

Pacientes idosos
Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 estudos placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), principalmente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um estudo controlado típico por 10 semanas, a taxa de óbito em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de óbito em estudos clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria dos óbitos parece ser de natureza cardiovascular (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

O monitoramento cuidadoso do tratamento com levomepromazina é necessário quando administrado em pacientes idosos que exibem maior suscetibilidade à hipotensão ortostática, sedação e efeitos extrapiramidais, constipação crônica (risco de íleo paralítico) e possível hipertrofia prostática.

NEOZINE deve ser usado com cautela em idosos devido à sua suscetibilidade a drogas que agem no sistema nervoso central e uma dosagem inicial mais baixa é recomendada. Há um risco aumentado de parkinsonismo induzido por drogas em idosos, especialmente após o uso prolongado.

NEOZINE deve ser usado com precaução em idosos, especialmente durante o tempo muito quente ou muito frio (risco de hiper, hipotermia).

Casos de tromboembolismo venoso, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, NEOZINE deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide "Reações Adversas").

Como agranulocitose foi relatada, o monitoramento regular do hemograma completo é recomendado. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide "Reações Adversas") e requer investigação hematológica imediata.
Todos os pacientes devem ser informados que o aparecimento de febre, dor de garganta, angina e infecção requerem que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente. Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna neuroléptica
Em caso de hipertermia inexplicável, o tratamento deve ser interrompido, uma vez que este pode ser um dos sinais de síndrome maligna descrita com o uso de neurolépticos (palidez, hipertermia, problemas vegetativos, alteração da consciência e rigidez muscular). Os sinais de disfunção vegetativa como sudorese e instabilidade arterial podem preceder o aparecimento de hipertermia e constituem, por consequência, os sinais de alerta. Entretanto, alguns dos efeitos dos neurolépticos têm origem

Fls 9142
Proc. Nº 023/2023
Ass

idiossincrásica, e certos fatores de risco, tais como a desidratação ou danos cerebrais orgânicos, parecem ser predisponentes.

Com exceção de situações excepcionais, NEOZINE não deve ser utilizado em casos de doença de Parkinson.

Casos muito raros de colite necrosante potencialmente com risco de vida foram reportados (vide "Reações Adversas").

O risco de aparecimento de discinesia tardia, mesmo em doses baixas, especialmente em crianças e idosos, deve ser levado em consideração.

Populações especiais
Em crianças, devido ao impacto cognitivo, é recomendado um exame clínico anual avaliando a capacidade de aprendizagem. A posologia deve ser regularmente adaptada em função do estado clínico da criança. A administração do medicamento em crianças com menos de 6 anos de idade deve ser realizada somente em situações excepcionais.

Não se recomenda o uso de NEOZINE em crianças com menos de 2 (dois) anos de idade.

Devido à presença de sacarose no medicamento, este é contraindicado em caso de intolerância à frutose, síndrome de má-absorção da glicose e galactose e de déficit na sucrase-isomaltase. Devido à presença de álcool, essas apresentações não são recomendadas em pacientes com doença hepática.

NEOZINE foi associado a reações distônicas. Portanto, deve ser usado com cautela, especialmente em crianças.

Precauções
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com NEOZINE.
Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com NEOZINE devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide "Reações Adversas").

A levomepromazina pode diminuir o limiar epileptógeno (vide "Reações Adversas") e deve ser usado com cautela em pacientes epilépticos.

A monitorização cuidadosa do tratamento da levomepromazina é necessária em:
- pacientes portadores de certas afecções cardiovasculares, devido aos efeitos quinidínicos, taquicardisantes e hipotensores desta classe de medicamentos;
- pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave, devido ao risco de acúmulo;
- pacientes epilépticos devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno. O aparecimento inesperado de crises convulsivas requer a interrupção do tratamento.

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição à luz solar direta.

A absorção de álcool, assim como a administração de medicamentos contendo álcool em sua formulação, são fortemente desaconselhadas durante o tratamento com NEOZINE.
As fenotiazinas podem ser aditivas ou podem potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Precauções devem ser tomadas com insuficiência hepática, devido ao risco de overdose.

No início do tratamento com NEOZINE devem ser realizados testes da função hepática. Durante o tratamento crônico, os exames de acompanhamento devem ser realizados pelo menos a cada 6-12 meses.

SANOFI Fls 9143
Proc. Nº 023/2023
Ass

NEOZINE deve ser utilizado com prudência em pacientes idosos, exigindo certas precauções, tais como a verificação da pressão arterial e, às vezes, exames eletroencefalográficos, em razão da grande sensibilidade à sedação e à hipotensão ortostática neste grupo de pacientes.

Gravidez
O uso de NEOZINE não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.
Os seguintes efeitos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados às propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como sintomas extrapiramidais incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação. Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com NEOZINE.

Dados disponíveis de estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva, no entanto, os dados disponíveis em animais não demonstraram efeito teratogênico. Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero a NEOZINE não excluem o risco de malformações congênitas.
Consequentemente, o risco teratogênico, se existe, parece pequeno. Recomenda-se, portanto, limitar a duração da prescrição de NEOZINE durante a gestação.
Se possível, é recomendável diminuir a dose, no final da gravidez, simultaneamente de neurolépticos e antiparkinsonianos, que potencializam os efeitos atropínicos dos neurolépticos.

Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhe as pacientes a evitar engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

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

Lactação
As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com NEOZINE.

Fertilidade
Não existem dados de fertilidade em animais.
Em humanos, por causa da interação com receptores de dopamina, a levomeprazina pode causar hiperproactinemia, que pode ser associada à diminuição da fertilidade nas mulheres. Alguns dados sugerem que o tratamento com levomeprazina esteja associado à diminuição da fertilidade em pacientes masculinos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem ser avisados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como NEOZINE os afeta.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar. (NEOZINE 4% contém sacarose líquida 409,5 mg/mL e caramelo 7 mg/mL).

Devido à presença de álcool na formulação de NEOZINE, este medicamento pode causar doping.

SANOFI Fls 9144
Proc. Nº 023/2023
Ass

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Quando o tratamento para sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos for necessário, os agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos devem ser usados de preferência à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação antiparkinsoniana dos dopaminérgicos;
- medicamentos que podem induzir torsades de pointes: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes.

Associações desaconselhadas ou que exigem precauções

- agonistas dopaminérgicos em parkinsonianos: O agonista dopaminérgico pode provocar ou agravar os distúrbios psicóticos. Em caso de necessidade de tratamento com neuroléptico entre os parkinsonianos tratados com agonistas dopaminérgicos, os últimos devem ser diminuídos progressivamente até a interrupção (a interrupção abrupta dos dopaminérgicos expõe ao risco da "síndrome maligna dos neurolépticos"). Para pacientes parkinsonianos que requerem tratamento com neurolépticos e dopaminérgicos, use as doses mínimas eficazes de ambos os medicamentos;
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição;
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e neurolépticos. Nos pacientes parkinsonianos, deve-se utilizar doses mínimas eficazes de qualquer dos dois medicamentos;
- outros medicamentos que podem induzir torsades de pointes (halofantrina, moxifloxacina, pentamidina e esparfloxacina): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. Caso seja possível, deve ser interrompido o medicamento torsadogênico não anti-infectivo. Caso a associação não possa ser evitada, deve ser controlado previamente o intervalo QT e deve ser monitorizado o eletrocardiograma;
- medicamentos antipsicóticos, quando usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico, apresentam um risco aumentado de arritmias;
- a ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina;
- lítio: risco de aparecimento de sinais neuropsiquiátricos sugestivos de síndrome neuroléptica maligna ou envenenamento com lítio;
- a levomepromazina é um inibidor moderado do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores do CYP2D6, como as fenotiazinas, e os substratos do CYP2D6. A co-administração de levomepromazina com amitriptilina/amitriptilinóxido, um substrato do CYP2D6, pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido. Monitore os pacientes quanto a reações adversas dependentes da dose associada à amitriptilina/amitriptilinóxido;
- NEOZINE deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monamina oxidase devem ser evitados durante o uso de NEOZINE;
- devido ao risco de convulsão, o uso combinado de medicamentos que diminuem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente avaliado;
- protetores gastrintestinais de ação tópica (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos pode ocorrer. Administrar os medicamentos gastrintestinais de ação tópica e os neurolépticos fenotiazínicos com intervalo (maior de 2 horas, se possível) entre eles;
- a administração de NEOZINE em pacientes tomando agentes antidiabéticos pode levar a um aumento nos níveis de açúcar no sangue. Avise o paciente com antecedência e oriente-o a aumentar o

SANOFI Fls 9145
Proc. Nº 023/2023
Ass

automonitoramento dos níveis de sangue e urina. Se necessário, ajuste a dosagem do antidiabético durante e após a interrupção do tratamento com NEOZINE;
- medicamentos bradicardisantes (antagonistas de cálcio bradicardisantes: diltiazem, verapamil; betabloqueadores (exceto o sotalol); clonidina, guanfacina, digitálicos): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. É necessária observação clínica e eletrocardiográfica;
- medicamentos hipopotassemiantes (diuréticos hipopotassemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B pela via IV, glicocorticoide tetracosactide): risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente torsades de pointes. A observação deve ser clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica;
- anti-hipertensivos: aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo);
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina;
- atropina e outras substâncias atropínicas (antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H_1 anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, constipação e secura na boca;
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados morfínicos (analgésicos, antitussígenos e tratamentos de substituição); barbitúricos; benzodiazepínicos; ansiolíticos outros como benzodiazepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxina); hipnóticos; antidepressivos sedativos; anti-histamínicos H_1 sedativos; anti-hipertensivos centrais; baclofeno; talidomida: aumento da depressão central. As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A alteração do estado de vigília pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NEOZINE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

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

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

Características físicas e organolépticas
Líquido límpido de cor fortemente marrom e com odor de menta.

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 posologia de NEOZINE é essencialmente individual e deve ser fixada pelo médico.
NEOZINE deve ser diluído em água açucarada e nunca administrado diretamente sobre a língua.

Modo de usar (gotas)
1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.
2- 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. NEOZINE **deve ser diluído em água açucarada** e nunca administrado diretamente sobre a língua.
Cada 1 mL = 40 gotas (1 gota = 1 mg de levomepromazina).

Uso em crianças
De 2 a 15 anos de idade: 0,1 a 0,2 mg/kg em 24 horas.
As gotas devem ser diluídas em água açucarada e nunca instiladas diretamente na língua.
Deve-se observar atentamente que as doses de NEOZINE para crianças são diferentes das doses para adultos.

SANOFI Fls 9146
Proc. Nº 023/2023
Ass

Uso adulto
Psiquiatria: iniciar com 25 a 50 mg divididos em 2 a 4 administrações nas primeiras 24 horas; nos dias subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose diária útil (150 a 250 mg); no início do tratamento, o paciente deverá permanecer deitado por uma hora após a administração de cada dose.

Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais: administrar 50 mg, 2 a 5 vezes por dia; aumentar progressivamente a dose, se necessário, até 300 ou 500 mg; em seguida reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50 a 75 mg por dia.

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

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).
Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático
Desconhecida: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia (incluindo púrpura trombocitopênica).

Doenças do sistema imunológico
Desconhecido: hipersensibilidade, urticária, angioedema.

Distúrbios endócrinos
Desconhecida: desordem de regulação da temperatura, hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição
Desconhecida: tolerância à glicose prejudicada, hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções"), hiponatremia (vide "Advertências e Precauções"), síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios psiquiátricos
Desconhecida: estado de confusão, delírio, indiferença, ansiedade, alterações do estado de humor.

Distúrbios do sistema nervoso
Incomum: convulsões.
Desconhecida: parkinsonismo; sedação ou sonolência; tontura; insônia; distonia (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo); discinesia tardia, que sobrevêm de tratamentos prolongados. A discinesia tardia pode ocorrer após a interrupção do neuroléptico e desaparece quando da reintrodução ou do aumento da posologia; os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.
Síndrome extrapiramidal:
- acinética, com ou sem hipertonia, e cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos;
- hipercinética;
- hipertônica, excitação motora;
- acatisia.

Desconhecida: síndrome maligna dos neurolépticos (vide "Advertências e Precauções"); efeitos anticolinérgicos como íleo paralítico, risco de retenção urinária, secura da boca, constipação, distúrbio de acomodação visual.

SANOFI Fls 9147
Proc. Nº 023/2023
Ass

Distúrbios oculares
Desconhecida: distúrbio de acomodação, depósitos corneanos (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento e, em geral, sem alterar a visão).

Distúrbios cardíacos
Houve relatos de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide "Advertências e Precauções"), bem como casos de morte súbita inexplicada, em pacientes recebendo fenotiazinas neurolépticas.
Desconhecida: torsade de pointes; alterações no ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações na onda U e na onda T; arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, que pode resultar em fibrilação ventricular ou parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com neurolépticos como fenotiazina, possivelmente relacionada à dose.

Distúrbios vasculares
Casos de tromboembolismo venoso (incomum), incluindo casos de embolismo pulmonar (desconhecida), algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda (desconhecida) foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide "Advertências e Precauções").
Desconhecida: hipotensão ortostática.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Desconhecido: depressão respiratória, congestão nasal.

Distúrbios gastrintestinais
Desconhecida: colite necrosante, a qual pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com levomepromazina.

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecida: icterícia colestática e lesão hepática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Desconhecida: reações cutâneas; rash; reações de fotossensibilidade; distúrbio de pigmentação.

Doenças renais e urinárias
Desconhecido: risco de retenção urinária.

Gestação, puerpério e condições perinatais
Desconhecida: síndrome de abstinência neonatal (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Desconhecida: priapismo; distúrbio de ejaculação.

Investigações
Desconhecida: aumento de peso, teste de função hepática anormal, sorologia positiva para anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico.

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

10. SUPERDOSE

Doses altas causam depressão do sistema nervoso central, apresentando-se como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência ao coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Esses efeitos podem ser potencializados por outros medicamentos ou pelo álcool. A síndrome anticolinérgica pode ocorrer. Pode ocorrer síndrome parkinsoniana grave.
Em caso de superdosagem de NEOZINE, tome todas as medidas adequadas imediatamente.

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

SANOFI 9148
Proc. Nº 023/2023
Ass

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8326.0316
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB091221

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/01/2022.

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 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? 9. O QUE DEVO FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9149
Proc. Nº 0232023
Ass

29/10/2020	3772862/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2020	3772862/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2020	DIZERES LEGAIS 9 – REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
		10451 –			11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento				
24/09/2019	2246974/19-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019 29/03/2019	2132110/19-8 0291415/19-8	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
03/09/2018	0862006/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2018	0862006/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2018	**VP** QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9150
Proc. Nº 023/2023
Ass

							QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR **VPS** ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS		
01/06/2017	1076873/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2017	1076873/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2017	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
21/10/2016	2414882/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	2414882/16-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2016	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula Profissional 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9151
Proc. Nº 023/2023
Ass

27/02/2015	179794/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	179794/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	Bula Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
25/06/2014	0496730/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0496730/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
09/12/2013	1035785/13-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2012	0156459/12-5	Inclusão de local de fabricação do fármaco	25/11/2013	Bula Profissional 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
09/09/2013	0757818/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2013	0757818/13-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2013	APRESENTAÇÃO	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	0610450/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	Bula Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

Fls 9152
Proc. Nº 023/2023
Ass

							ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		

Fls 9153
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Fls 9154
Proc. Nº 023/2023
Ass

oxcarbazepina

comprimidos revestidos

300 mg e 600 mg

Fls 9155
Proc. Nº 023/2023
Ass

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

oxcarbazepina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
oxcarbazepina 300 mg e 600 mg – embalagens com 30 e 60 comprimidosrevestidos

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

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 300 mg contém:
oxcarbazepina ..... 300 mg
Excipientes .....q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido revestido de 600 mg contém:
oxcarbazepina ..... 600 mg
Excipientes .....q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido (pré-gelatinizado), laurilsulfato de sódio, povidona, copovidona, crospovidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, água purificada e componentes do Opadry amarelo - hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, talco e macrogol (PEG) 400 e 4000.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A oxcarbazepina é indicada em adultos e crianças com mais de 1 mês de idade para o tratamento de:
- Crises parciais (as quais envolvem os subtipos simples, complexos e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária) e
- Crises tônico-clônicas generalizadas.

A oxcarbazepina é indicada como um medicamento antiepiléptico de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante.
A oxcarbazepina pode substituir outros medicamentos antiepilépticos quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise (vide "Resultados de eficácia").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um total de 10 estudos duplo-cegos, bem controlados, 2 como terapia adjuvante e 8 como monoterapia foram conduzidos em pacientes com crises parciais, as quais incluíram subtipos de crises simples, complexas e crises parciais que evoluíram para crises com generalização secundária.[1-10] Todos os estudos comparativos também incluíram pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas.[5-8]
Dois estudos dose-controlados de substituição de monoterapia, nos quais os pacientes receberam uma variedade de medicamentos antiepilépticos que incluíram carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína e valproato, confirmaram eficácia quando esses medicamentos antiepilépticos foram substituídos por oxcarbazepina.[3,4] Dois estudos foram conduzidos em crianças (de 3 a 17 anos), um em terapia adjuvante versus placebo[10], e outro em uma comparação à monoterapia com fenitoína.[7]
A eficácia foi demonstrada com doses de 600 mg/dia a 2.400 mg/dia em todos os parâmetros de eficácia primária, os quais incluíram média ou porcentagem de mudança na frequência de crises a partir do basal em estudos adjuvantes e tempo para se obter critérios de exclusão pré-definidos ou a porcentagem de pacientes que preencheram os critérios de exclusão em estudos de monoterapia.
Um estudo de terapia adjuvante, proporcionalmente cego, em crianças (de 1 mês a 4 anos) com crises parciais inadequadamente controladas em um para dois medicamentos antiepilépticos concomitantes, foi conduzido comparando com duas doses de oxcarbazepina. A medida primária de efetividade foi entre um grupo de comparação da mudança absoluta no estudo da frequência de crise específica por 24 horas comparado com a frequência de crise no basal. Esta comparação foi estatisticamente significante em prol da oxcarbazepina 60 mg/kg/dia.[11-13]
Um estudo de monoterapia, proporcionalmente cego, em crianças (de 1 mês a 16 anos) com crises inadequadamente controladas ou com novas crises parciais, foi conduzido comparando duas doses de oxcarbazepina. A medida primária de efetividade foi entre um grupo de comparação do tempo para atingir o critério de exclusão o qual não foi

Fls 9156
Proc. Nº 023/2023
Ass

estatisticamente significante. A maioria dos pacientes nos dois grupos de tratamento não experimentou crises confirmadas com vídeo EEG durante o estudo e completou os cinco dias de estudo.[11,13,14]
Demonstrou-se que oxcarbazepina tem eficácia semelhante a outros medicamentos antiepilépticos de primeira linha (por ex.: ácido valproico, fenitoína e carbamazepina)[5-8], com perfil de tolerabilidade estatisticamente superior ao da fenitoína, em relação a descontinuações por eventos adversos, sendo que uma proporção de pacientes significativamente maior permaneceu em tratamento com oxcarbazepina.[7] Proporções semelhantes de pacientes com crises tônico-clônicas parciais e generalizadas, que foram tratados com oxcarbazepina, não apresentaram crises por mais de 12 meses de tratamento durante estes estudos. [15]

Referências Bibliográficas

1. Multicenter, double-blind, randomised placebo-controlled, 2-arm parallel trial of oxcarbazepine in inpatients with epilepsy undergoing evaluation for epilepsy surgery. Protocol 004 (OT/PS 2). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA. 17 Jun 97. Report amendment no. 1, 06 Jun 99, Part IV, Volume 19, Page No.225. [4]
2. Safety and efficacy of 1200 mg/day of oxcarbazepine monotherapy versus placebo in patients with recent-onset partial seizures. Protocol 025. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 21 May 98, Part IV, Volume 20, Page No.001. [5]
3. Safety and efficacy of high versus low dose oxcarbazepine monotherapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures. Protocol 026. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 19 May 98. Report amendment no. 1, 02 Mar 99, Part IV, Volume 21, Page No.001. [6]
4. Safety and efficacy of high- versus low-dose oxcarbazepine monotherapy in patients with inadequately controlled partial-onset seizures. Protocol 028. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 22 May 98, Part IV, Volume 23, Page No.105. [7]
5. GP 47680: Double-blind, between-patient comparison of efficacy and tolerability of flexible doses of Trileptal® and valproate as primary treatment (monotherapy) for newly diagnosed epilepsy in adults. Trial plan OT/F 01. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 4 Feb 97, Part IV, Volume 24, Page No.303. [8]
6. GP 47680: Double-blind, between-patient comparison of efficacy and tolerability of flexible doses of Trileptal® and phenytoin as primary treatment (monotherapy) for newly diagnosed epilepsy in adults. Trial plan OT/F 02. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 20 Dec 96, Part IV, Volume 26, Page No.001. [9]
7. GP 47680: Double-blind, between-patient comparison of efficacy and tolerability of flexible doses of Trileptal® and phenytoin as primary treatment (monotherapy) for newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. Trial plan OT/F 04. Ciba-Geigy Ltd. Basel, Switzerland. 12 Sep 96, Part IV, Volume 27, Page No.077. [10]
8. Double-blind, multicenter trial in parallel-groups comparing the safety and efficacy of Trileptal® and TEGRETOL as monotherapy in patients with epilepsy. Protocol OT/E 25. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 1 Jun98. Report amendment no.1, 06 Jun 99, Part IV, Volume 28, Page No.105. [11]
9. Multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled, 4-arm parallel group trial in patients with partial seizures with and without secondary generalisation on 1 to 3 concomitant antiepileptic drugs to investigate efficacy and tolerability of Trileptal® (dosages 600 / 1200 / 2400 mg/day and placebo). Protocol OT/PE 1. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 17 Jul 98, Part IV, Volume 11, Page No.081. [13]
10. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel, add-on trial of oxcarbazepine in children with inadequately-controlled partial seizures. Protocol 011. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA. 2 Jul 98. Report amendment, 12 Nov 98, Part IV, Volume 18, Page No.001. [14]
11. Clinical Overview in paediatric patients (age 1 month to <17 years) with partial seizures. Trileptal® (oxcarbazepine) – TRI476E Paediatric development (epilepsy). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Nov 04, Module 2, Volume 1, Section 2.5. [143]
12. TRI476E 2340: A multicenter, rater-blind, randomized, age-stratified, parallel-group study comparing two doses of oxcarbazepine as adjunctive therapy in pediatric patients with inadequately-controlled partial seizures. Study No: TRI476E 2340. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Oct 04 [145]
13. Summary of Clinical Efficacy in paediatric patients (age 1 month to <17 years) with partial seizures. Trileptal® (oxcarbazepine) – TRI476E paediatric development (epilepsy). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Nov 04. [148]
14. TRI476E 2339: A multicenter, rater-blind, randomized, age-stratified, parallel-group study comparing two doses of oxcarbazepine as monotherapy in pediatric patients with inadequately-controlled partial seizures. Study No: TRI476E 2339. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Sep 04. [149]
15. Efficacy and clinical utility of Oxcarbazepine in patients with generalised tonic-clonic seizures: A meta-analysis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 26 Aug 98, Part IV, Volume 30, Page No.337. [12]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico

Grupo Farmacoterapêutico: antiepilépticos, código ATC: N03A F02.

Fls 9157
Proc. N 023/2023
Ass

Mecanismo de ação
A atividade farmacológica da oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (mono-hidroxi derivado) da oxcarbazepina (vide "Propriedades farmacocinéticas – Biotransformação/metabolismo").
Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e do MHD seja baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, resultando então na estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos. Adicionalmente, aumento na condutância de potássio e modulação de canais de cálcio voltagem-dependentes ativados podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes. Não foram encontradas interações significantes com neurotransmissores cerebrais ou sítios receptores moduladores.

Propriedades farmacodinâmicas
A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) são anticonvulsivantes potentes e eficazes em animais. Foram eficazes em roedores com crises tônico-clônicas generalizadas e, em menor grau, com crises clônicas, e aboliram ou reduziram a frequência de crises parciais recorrentes cronicamente em macacos *Rhesus* com implantes de alumínio. Nenhuma tolerância foi observada (por ex.: atenuação de atividade anticonvulsivante) nas crises tônico-clônicas quando camundongos e ratos foram tratados diariamente por 5 dias ou 4 semanas respectivamente, com oxcarbazepina ou MHD.

Propriedades farmacocinéticas
- Absorção
Após a administração oral deste medicamento, a oxcarbazepina é completamente absorvida e extensivamente metabolizada em seu metabólito farmacologicamente ativo (10-mono-hidroxi derivado, MHD).
Após a administração de uma dose única de 600 mg de oxcarbazepina comprimidos em voluntários sadios do sexo masculino em jejum, o valor médio da $C_{máx}$ de MHD foi de 34 micromol/L com a média correspondendo a $t_{máx}$ de 4,5 horas.
Após a administração de uma dose única de 600 mg de oxcarbazepina suspensão oral em voluntários sadios em jejum do sexo masculino, o valor médio da $C_{máx}$ de MHD foi de 24,9 micromol/L, com a média correspondendo a $t_{máx}$ de 6 horas.
As formulações comprimidos e suspensão de oxcarbazepina são bioequivalentes desde que a média geométrica (intervalo de confiança de 90%) da dose única, da $C_{máx}$ no estado de equilíbrio, e da AUC de MHD, estejam na faixa de 0,85 a 1,06.
Em um estudo de balanço de massa em homens, apenas 2% do total de radioatividade no plasma foi devido à oxcarbazepina inalterada, aproximadamente 70% foi devido ao MHD, e o remanescente foi atribuído aos metabólitos secundários menores, os quais foram rapidamente eliminados.
A alimentação não tem efeito na proporção e extensão da absorção da oxcarbazepina, portanto, este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentação (vide "Posologia e modo de usar").

- Distribuição
O volume aparente de distribuição do MHD é de 49 litros.
Aproximadamente 40% do MHD liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina. A ligação foi independente da concentração sérica dentro da extensão terapeuticamente relevante. A oxcarbazepina e o MHD não se ligam à alfa-1-glicoproteína ácida.

- Biotransformação/metabolismo
A oxcarbazepina é rapidamente biotransformada por enzimas citosólicas no fígado em MHD, o qual é primariamente responsável pelo efeito farmacológico da oxcarbazepina. O MHD é metabolizado extensivamente pela conjugação com ácido glicurônico. Quantidades menores (4% da dose) são oxidados para o metabólito farmacologicamente inativo (derivado 10,11-diidroxi, DHD).

- Eliminação
A oxcarbazepina é eliminada do organismo principalmente sob a forma de metabólitos, os quais são principalmente excretados pelos rins. Mais de 95% da dose aparece na urina, com menos de 1% como oxcarbazepina inalterada. A quantidade excretada nas fezes representa menos de 4% da dose administrada. Aproximadamente 80% da dose é excretada na urina também como glicuronídeos de MHD (49%) ou como MHD inalterado (27%), enquanto a quantidade do metabólito DHD inativo é aproximadamente 3% e a quantidade de conjugados da oxcarbazepina é 13% da dose.
A oxcarbazepina é rapidamente eliminada do plasma com valor aparente de meia-vida plasmática entre 1,3 e 2,3 horas. Por outro lado, a meia-vida plasmática média aparente do MHD é 9,3 ± 1,8 h.

- Linearidade/não linearidade
Quando oxcarbazepina é administrada duas vezes ao dia, as concentrações plasmáticas de steady-state (estado de equilíbrio) do MHD são alcançadas dentro de 2-3 dias. No steady-state (estado de equilíbrio) a farmacocinética do MHD é linear e demonstra uma proporcionalidade de dose na extensão de 300 a 2.400 mg/dia.

Populações especiais
- Insuficiência hepática
A farmacocinética e o metabolismo da oxcarbazepina e MHD foram avaliados em voluntários sadios e em indivíduos com insuficiência hepática após dose oral de 900 mg. Insuficiência hepática leve a moderada não afetou a farmacocinética da oxcarbazepina e do MHD. A oxcarbazepina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

- Insuficiência renal
Há uma correlação linear entre o *clearance* (depuração) de creatinina e o *clearance* (depuração) renal do MHD. Quando a oxcarbazepina é administrada como uma dose única de 300 mg, em pacientes com disfunção renal (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), a meia-vida de eliminação de MHD é prolongada por até 19h com o dobro do aumento na AUC.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
O *clearance* (depuração) do MHD ajustado ao peso diminui quando a idade e o peso aumentam aproximando ao dos adultos. O *clearance* (depuração) médio ajustado ao peso em crianças de 1 mês a 4 anos de idade é 93% maior do que em adultos. Portanto, é esperado que a exposição ao MHD nestas crianças seja cerca da metade da que ocorre em adultos quando tratados com uma dose similar ajustada ao peso. O *clearance* (depuração) médio ajustado ao peso em crianças de 4 a 12 anos de idade é 43% maior do que em adultos. Portanto, espera-se que a exposição ao MHD nestas crianças seja cerca de dois terços da que ocorre em adultos quando tratados com uma dose similar ajustada ao peso. Quando o peso aumenta, para pacientes acima de 13 anos de idade, espera-se que o *clearance* (depuração) de MHD ajustado ao peso seja o mesmo que o de adultos.

- Gravidez
Por causa de mudanças fisiológicas na gravidez, os níveis plasmáticos de MHD, podem diminuir gradualmente durante a gravidez (vide "Posologia e modo de usar" e "Gravidez e lactação").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Após a administração de dose única (300 mg) e múltiplas doses (600 mg/dia) de oxcarbazepina em voluntários idosos (60 a 82 anos de idade) as concentrações plasmáticas máximas e valores AUC de MHD foram 30% a 60% mais altos do que em voluntários jovens (18 a 32 anos de idade). As comparações dos *clearances* (depurações) de creatinina em voluntários jovens e idosos indicam que a diferença foi em virtude das reduções relacionadas à idade no *clearance* (depuração) de creatinina. Não é necessária nenhuma recomendação especial de dose, porque as doses terapêuticas são individualmente ajustadas.

- Sexo
Não têm sido observadas diferenças na farmacocinética relacionadas ao sexo, em crianças, adultos ou idosos.

Dados de segurança pré-clínicos
Os dados pré-clínicos não demonstraram risco especial para humanos, baseados em estudos de toxicidade após doses repetidas, segurança farmacológica e genotoxicidade com oxcarbazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo, mono-hidroxi derivado (MHD).

- Imunotoxicidade
Testes imunoestimulatórios em camundongos mostraram que o MHD (e a oxcarbazepina em menor extensão) pode induzir uma hipersensibilidade tardia.

- Mutagenicidade
A oxcarbazepina aumentou as frequências de mutação em um teste de Ames in vitro, na ausência de ativação metabólica de uma das cinco cepas bacterianas. A oxcarbazepina e o MHD produziram aumentos em aberrações cromossômicas e/ou poliploidia no ovário de hamster Chinês em um estudo in vitro na ausência de ativação metabólica. O MHD foi negativo no teste de Ames, e nenhuma atividade mutagênica ou clastogênica foi encontrada tanto com a oxcarbazepina ou o MHD em células de hamster Chinês V79 in vitro. A oxcarbazepina e o MHD foram ambos

Fls 9159
023/2023
Ass.

negativos para efeitos clastogênicos ou aneugênicos (formação de micronúcleos) em um estudo in vivo de medula óssea de ratos.

- Carcinogenicidade
Nos estudos de carcinogenicidade, foram induzidos tumores hepáticos (ratos e camundongos) e tumores testiculares e nas células granulosas do trato genital feminino (ratos) em animais tratados. A ocorrência de tumores hepáticos foi atribuída à indução de enzimas microssômicas hepáticas; um efeito indutivo que, embora não possa ser excluído, é fraco ou ausente em pacientes tratados com oxcarbazepina. Tumores testiculares podem ter sido induzidos por concentrações elevadas de hormônio luteinizante. Devido à ausência de tal aumento em humanos, esses tumores são considerados sem relevância clínica. Um aumento relacionado à dose na incidência de tumores de células granulosas do trato genital feminino (cérvix e vagina) foi notado em um estudo com MHD de carcinogenicidade em ratos. Esses efeitos ocorreram a níveis de exposição comparáveis com exposição clínica prevista. O mecanismo de desenvolvimento destes tumores não foi completamente elucidado, mas poderia estar relacionado ao aumento específico dos níveis de estradiol nos ratos. A importância clínica desses tumores não está clara.

- Toxicidade reprodutiva
Para toxicidade reprodutiva, ver "Gravidez e lactação".

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida à oxcarbazepina ou eslicarbazepina ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hipersensibilidade
Reações de hipersensibilidade classe I (imediata) incluindo *rash*, pruridos, urticária, angioedema e relatos de anafilaxia foram reportados no período pós-comercialização. Casos de anafilaxia e angioedema envolvendo a laringe, glote, lábios e pálpebras foram relatados em pacientes após tomar a primeira dose ou as doses subsequentes de oxcarbazepina. Se o paciente apresentar estas reações após tratamento com oxcarbazepina, o medicamento deve ser descontinuado e um tratamento alternativo iniciado.
Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados que aproximadamente 25-30% desses pacientes podem apresentar reações de hipersensibilidade com oxcarbazepina (vide "Reações adversas").
Reações de hipersensibilidade, incluindo reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, podem também ocorrer em pacientes sem história de hipersensibilidade à carbamazepina. Tais reações podem afetar a pele, fígado, sistemas circulatório e linfático ou outros órgãos, individual ou simultaneamente no contexto da reação sistêmica (vide "Reações adversas"). Em geral, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, oxcarbazepina deve ser imediatamente descontinuada.

Efeitos dermatológicos
Reações dermatológicas sérias associadas ao uso de oxcarbazepina, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e eritema multiforme, têm sido relatadas muito raramente. Pacientes com reações dermatológicas sérias podem requerer hospitalização, pois estas condições podem ser de risco à vida e, muito raramente, fatais. Casos associados à oxcarbazepina ocorreram em adultos e crianças. O tempo médio de início foi de 19 dias. Vários casos isolados de recorrência de reações sérias na pele provocados pela oxcarbazepina foram relatados quando reiniciado o tratamento. Caso o paciente tenha uma reação na pele associada ao uso de oxcarbazepina, deve-se considerar a descontinuação de oxcarbazepina e a prescrição de outro medicamento antiepiléptico.

Farmacogenômica
Há evidências crescentes de que os diferentes alelos de Antígenos de Histocompatibilidade Humano (HLA) possuem relação com as reações adversas cutâneas em pacientes predispostos.

Associação com HLA-B*1502
Estudos retrospectivos em pacientes de origem Chinesa Han e Tailandesa encontraram uma forte correlação entre reações cutâneas SSJ/NET associadas com a carbamazepina e a presença nestes pacientes de alelos de Antígeno de Histocompatibilidade Humano (HLA)-B*1502. Como a estrutura química da oxcarbazepina é semelhante a da carbamazepina, há uma possibilidade de que os pacientes portadores do alelo HLA-B*1502 também tenham um risco aumentado de reações cutâneas SSJ/NET devido ao uso de oxcarbazepina.
A frequência do alelo HLA-B*1502 varia de 2 a 12% em populações de chineses Han, cerca de 8% em populações tailandesas, e acima de 15% nas populações das Filipinas e algumas populações da Malásia. Frequências de alelos até cerca de 2% e 6% foram relatadas na Coreia e na Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B*1502 é

Fls 9160
Proc. Nº 023/2023
Ass.

insignificante em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, povos indígenas das Américas, populações hispânicas e japonesas (<1%).
As frequências de alelos aqui listados representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que porta o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar sob risco é quase o dobro da frequência do alelo.
O teste para a presença do alelo HLA-B*1502 deve ser considerado em pacientes com descendência de populações geneticamente de risco, antes de iniciar o tratamento com oxcarbazepina (vide abaixo "Informações para os profissionais de saúde"). O uso de oxcarbazepina deve ser evitado em pacientes testados com resultado positivo para o HLA-B*1502 a menos que os benefícios superem claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de SSJ/NET em pacientes chineses em uso de outros medicamentos antiepilépticos (AED) associados com SSJ/NET. Portanto, deve ser considerado evitar o uso de outros medicamentos associados com SSJ/NET em pacientes HLA-B*1502 positivos, quando terapias alternativas são igualmente efetivas. Não é recomendada triagem em pacientes de populações em que a prevalência do alelo HLA-B*1502 é baixa ou nos pacientes que já utilizam oxcarbazepina, pois o risco de SSJ/NET ocorre nos primeiros meses de tratamento, independentemente do paciente ser portador de HLA-B*1502.

Associação com HLA-A*3101
O Antígeno de Histocompatibilidade Humano (HLA)-A*3101 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas, como SSJ, NET, DRESS, AGEP e *rash* maculopapular.
A frequência do alelo HLA-A*3101 varia amplamente entre as populações étnicas e a sua frequência é de cerca de 2 a 5% em populações europeias e cerca de 10% na população japonesa. A frequência deste alelo é estimada em menos de 5% na maioria das populações australianas, asiáticas, africanas e norte-americanas, com algumas exceções de 5 a 12%. Frequência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos na América do Sul (Argentina e Brasil), América do Norte (EUA Navajo e Sioux, e México Sonora Seri) e sul da Índia (Tamil Nadu) e entre 10% a 15% em outras etnias nativas dessas regiões.
As frequências de alelos aqui listados representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que porta o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomas (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.
Há dados que sugerem que o HLA-A*3101 está associado a um risco aumentado de reações adversas cutâneas induzidas por carbamazepina, incluindo SSJ, NET, erupção cutânea com eosinofilia (DRESS), ou pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP) menos grave e *rash* maculopapular.
Não há dados suficientes que sustentem uma recomendação para realização do teste da presença do alelo HLA-A*3101 antes de iniciar o tratamento com oxcarbazepina. Geralmente não é recomendada a triagem genética para nenhum dos usuários atuais de oxcarbazepina, pois o risco de SSJ/NET, AGEP, DRESS e *rash* maculopapular ocorre nos primeiros meses de terapia, independentemente do paciente ser portador de HLA-A*3101.

Limitação da triagem genética
Os resultados da triagem genética nunca devem substituir a observação clínica apropriada e acompanhamento do paciente. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com oxcarbazepina não irão desenvolver SSJ/NET e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem desenvolver SSJ/NET. Da mesma forma, muitos pacientes positivos para HLA-A*3101 e tratados com oxcarbazepina não irão desenvolver SSJ, NET, DRESS, AGEP ou *rash* maculopapular e pacientes negativos para HLA-A*3101 de qualquer etnia podem desenvolver essas reações adversas cutâneas graves. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de, e morbidade destas reações adversas cutâneas graves, como a dose de AED, adesão ao tratamento, medicações concomitantes, comorbidades e nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

Informações para os profissionais de saúde
Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 for realizado, "HLA-B*1502 genotipagem" de alta resolução é recomendado. O teste é positivo para um ou dois alelos HLA-B*1502 detectados e negativo se nenhum alelo HLAB*1502 é detectado. Da mesma forma, se o teste para a presença do alelo HLA-A*3101 é realizado, "HLA-A*3101 genotipagem" de alta resolução é recomendado. O teste é positivo para um ou dois alelos HLA-A*3101 detectados e negativo se nenhum alelo HLA-A*3101 é detectado.

Risco de agravamento de convulsões
O risco de agravamento de convulsões foi relatado com oxcarbazepina. O risco de agravamento de convulsões é observado especialmente em crianças, mas também pode ocorrer em adultos. Em caso de agravamento de convulsões, oxcarbazepina deve ser descontinuada.

Fls 9161
3/2023
Ass

Hiponatremia
Têm sido observados níveis séricos de sódio abaixo de 125 mmol/L, usualmente assintomático e que não requer ajuste da terapia, em até 2,7% dos pacientes tratados com oxcarbazepina. A experiência de estudos clínicos mostra que níveis séricos de sódio retornaram ao normal quando a dose de oxcarbazepina foi reduzida, descontinuada ou quando os pacientes foram tratados conservadoramente (por ex.: restrição hídrica).
Os níveis séricos de sódio devem ser medidos antes do início da terapia em pacientes com patologias renais pré-existentes associadas a baixos níveis séricos de sódio (por ex.: síndrome semelhante à secreção inapropriada de ADH) ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos depletores de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada de ADH). Depois disso, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente 2 semanas e a seguir a intervalos mensais durante os primeiros 3 meses de terapia, ou conforme necessário. Estes fatores de risco devem ser especialmente aplicados aos pacientes idosos.
Para pacientes em terapia com oxcarbazepina ao iniciar o uso de medicamentos depletores de sódio, o mesmo processo de acompanhamento dos níveis de sódio deve ser seguido. Em geral, se sintomas clínicos sugestivos de hiponatremia ocorrerem durante o tratamento com oxcarbazepina (vide "Reações adversas"), a medição dos níveis de sódio deve ser considerada. Outros pacientes podem ter sódio sérico avaliado por exames laboratoriais de rotina.
Todos os pacientes com insuficiência cardíaca e falência cardíaca secundária devem ter avaliações regulares de seu peso para determinar a ocorrência de retenção de líquidos. Em caso de retenção de líquidos ou piora da condição cardíaca, o nível sérico de sódio deve ser avaliado. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma medida importante.
Pacientes com distúrbios pré-existentes da condução (por ex.: bloqueio atrioventricular, arritmia) devem ser cuidadosamente acompanhados, pois a oxcarbazepina pode, muito raramente, conduzir a distúrbios na condução cardíaca.

Hipotireoidismo
O hipotireoidismo é uma reação adversa muito rara da oxcarbazepina. Considerando a importância dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento das crianças após o nascimento, é aconselhável realizar um teste de função da tireóide antes do início da terapia com oxcarbazepina na faixa etária pediátrica, especialmente em crianças com dois anos ou menos.
A monitoração da função da tireoide é recomendada na faixa etária pediátrica durante o tratamento com oxcarbazepina.

Função hepática
Casos muito raros de hepatite foram relatados, a maioria resolvidos favoravelmente. No caso de suspeita de hepatite, deve ser considerada a descontinuação de oxcarbazepina. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática grave (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas").

Função renal
Em pacientes com a função renal prejudicada (*clearance* - depuração - da creatinina inferior a 30 mL/min), recomenda-se cautela durante o tratamento com oxcarbazepina especialmente em relação à dose inicial e até a titulação da dose (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas").

Efeitos hematológicos
Relatos muito raros de agranulocitose, anemia aplástica e pancitopenia têm sido observados em pacientes tratados com oxcarbazepina durante o período pós-comercialização (vide "Reações adversas"). No entanto, devido à incidência muito baixa destas condições e fatores duvidosos (por ex.: doença subjacente, medicação concomitante), a causalidade não pode ser estabelecida.
A descontinuação do medicamento deve ser considerada, se ocorrer qualquer evidência de depressão da medula óssea.

Ideação e comportamento suicida
Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de medicamentos antiepilépticos, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido.
Portanto os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida, o tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais de ideação ou comportamento suicida emergirem.

Interações
- Contraceptivos hormonais
Mulheres em idade fértil devem ser advertidas de que o uso concomitante de oxcarbazepina e contraceptivos hormonais podem tornar os contraceptivos menos efetivos (vide "Interações medicamentosas" e "Gravidez e lactação").

Fls 9162
23/2023
Ass

Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos não hormonais adicionais, quando estiver sob tratamento com oxcarbazepina.

Álcool
Deve-se ter cuidado ao se fazer uso de álcool em combinação ao tratamento com oxcarbazepina, pois pode ocasionar um efeito sedativo aditivo.

Efeitos com a interrupção do tratamento
Como com todos os medicamentos antiepilépticos, oxcarbazepina deve ser descontinuada gradualmente para minimizar o potencial de aumento na frequência das crises.

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo
- Gravidez
Resumo de risco
Filhos de mães epilépticas são conhecidos por serem mais propensos a distúrbios no desenvolvimento, inclusive malformações. Dados sobre um limitado número de gestantes indicam que oxcarbazepina pode causar graves defeitos congênitos quando administrada durante a gestação (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). As malformações congênitas mais frequentes observadas com a terapia com oxcarbazepina foram defeito do septo ventricular, defeito do septo atrioventricular, fenda palatina com lábio leporino, síndrome de Down, displasia de quadril (tanto unilateral quanto bilateral), esclerose tuberosa e malformação congênita da orelha. Com base em dados de um registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas maiores, definida como uma anormalidade estrutural com importância cirúrgica, médica ou cosmética, diagnosticada com 12 semanas de nascimento foi de 2,0% (IC 95% 0,6 a 5,1%), entre mães expostas à monoterapia com oxcarbazepina no primeiro trimestre. Quando comparado com mulheres grávidas não expostas a quaisquer medicamentos antiepilépticos, o risco relativo (RR) de anomalia congênita em mulheres grávidas com a oxcarbazepina é (RR) de 1,6, IC 95% 0,46 a 5,7%.

Considerações clínicas
Considerando estas informações:

- Se, durante o tratamento com oxcarbazepina, a paciente engravidar, ou se ela tiver planos de engravidar ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com oxcarbazepina surgir durante a gravidez, o benefício potencial do fármaco deve ser cuidadosamente avaliado contra seus riscos potenciais de malformações fetais. Esses são particularmente importantes durante os três primeiros meses de gravidez;
- Doses efetivas mínimas devem ser oferecidas;
- Em mulheres em idade fértil, oxcarbazepina deve ser administrada como monoterapia, sempre que possível;
- Pacientes devem ser aconselhadas a respeito da possibilidade de um aumento do risco de malformações e deve ser dada a oportunidade de avaliação pré-natal;
- Durante a gravidez, um tratamento antiepiléptico eficaz não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Monitoramento e prevenção
Medicamentos antiepilépticos podem contribuir para a deficiência de ácido fólico, uma possível causa de contribuição às anormalidades fetais. A suplementação de ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez.
Por causa de mudanças fisiológicas na gravidez, os níveis plasmáticos do metabólito ativo da oxcarbazepina, o 10-mono-hidroxi derivado (MHD), podem diminuir gradualmente durante a gravidez. É recomendado que a resposta clínica seja cuidadosamente monitorada em mulheres fazendo tratamento com oxcarbazepina durante a gravidez e a determinação de mudanças na concentração plasmática de MHD, deverá ser considerada para assegurar que o controle das convulsões seja mantido durante a gravidez (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas"). Os níveis de MHD pós-parto, também podem ser considerados para monitoração, especialmente em que a medicação tiver sido aumentada durante a gravidez.

Em crianças recém-nascidas
Distúrbios hematológicos causados por agentes antiepilépticos têm sido relatados. Por precaução, vitamina K_1 pode ser administrada como uma medida preventiva durante as últimas semanas de gravidez e para os recém-nascidos.
A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) atravessam a placenta. Em um caso descrito, as concentrações plasmáticas de MHD do recém-nascido e da mãe foram semelhantes.

Fls 9163
Proc. Nº 025/2023
Ass

Dados em animais
Estudos padrão de toxicidade reprodutiva em roedores e coelhos revelaram efeitos tais como aumento na incidência de mortalidade embrionária/fetal e/ou retardo no crescimento pré-natal e/ou pós-natal da prole para níveis de doses maternalmente tóxicas. Nesses houve um aumento nas malformações fetais em ratos em um dos oito estudos de toxicidade embrionária e fetal, que foram conduzidos tanto com oxcarbazepina como com MHD, e com doses que também causaram toxicidade materna. A evidência geral de todos os estudos com animais indicam que a oxcarbazepina tem menor potencial teratogênico em doses relevantes para humanos. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para excluir um efeito teratogênico da oxcarbazepina.

- Lactação
Resumo de risco
A oxcarbazepina e seu metabólito ativo (MHD) são excretados no leite materno. A relação de concentração leite materno/plasma foi de 0,5 para ambas as substâncias. Os efeitos da exposição do recém-nascido à oxcarbazepina por essa via não são conhecidos. Portanto, oxcarbazepina não deve ser administrada durante a amamentação.

- Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Contracepção
Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo altamente eficaz (de preferência não-hormonal; por exemplo, implantes intrauterinos) durante o tratamento com oxcarbazepina.
A oxcarbazepina pode resultar em uma falha do efeito terapêutico de contraceptivos orais contendo etinilestradiol elevonorgestrel (vide "Advertências e precauções" e "Interações medicamentosas").
Infertilidade
Não existem dados humanos sobre a fertilidade.
Em ratos, a fertilidade em ambos os sexos não foi afetada pela oxcarbazepina ou pelo MHD em doses orais de até 150 e 450 mg/kg/dia, respectivamente. No entanto, a interrupção da ciclicidade estral e diminuição do número de corpos lúteos, implantações e embriões vivos, foram observados em animais fêmeas com a dose mais elevada de MHD.

Dirigir veículos e operar máquinas
Reações adversas, tais como tontura, sonolência, ataxia, diplopia, visão borrada, distúrbios visuais, hiponatremia e depressão do nível de consciência, foram relatados com oxcarbazepina (vide "Reações adversas"), especialmente no início do tratamento ou em ajustes de dose (mais frequentemente durante a fase de titulação). Os pacientes devem, portanto, ter o devido cuidado ao dirigir um veículo ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Inibição enzimática
A oxcarbazepina foi avaliada em microssomos do fígado humano para determinar sua capacidade de inibição da maioria das enzimas citocromo P450 responsável pelo metabolismo de outros fármacos. Os resultados demonstraram que a oxcarbazepina e seu metabólito farmacologicamente ativo (o mono-hidroxi derivado, MHD) inibe a CYP2C19. Portanto, surgiram interações quando altas doses de oxcarbazepina foram coadministradas com medicamentos que são metabolizados pela CYP2C19 (por ex.: fenobarbital, fenitoína). Em alguns pacientes tratados com oxcarbazepina e medicamentos metabolizados via CYP2C19 uma redução da dose dos medicamentos coadministrados pode ser necessária. Em microssomos do fígado humano, a oxcarbazepina e o MHD têm pequena ou nenhuma capacidade de inibir as funções das seguintes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11.

Indução enzimática
A oxcarbazepina e o MHD induzem in vitro e in vivo, os citocromos CYP3A4 e CYP3A5 responsáveis pelo metabolismo de antagonistas de di-hidropiridina cálcica, contraceptivos orais e medicamentos antiepilépticos (por ex.: carbamazepina) resultando em uma concentração plasmática reduzida destes fármacos (vide abaixo). Um decréscimo nas concentrações plasmáticas pode ser observado para outros medicamentos, principalmente os metabolizados pela CYP3A4 e CYP3A5, como os imunossupressores (por ex.: ciclosporina).

In vitro, a oxcarbazepina e o MHD são fracos indutores da UDP-glucuronil transferase. Portanto, in vivo, eles são improváveis de obter efeito sobre medicamentos que são eliminados principalmente por conjugação através das UDP-glucuronil transferase (por ex.: ácido valproico, lamotrigina). Mesmo em vista do fraco potencial de indução da oxcarbazepina e MHD, uma dose elevada de medicamentos concomitantemente usados que são metabolizados via CYP3A4 ou via conjugação (UDPGT), pode ser necessária. No caso de descontinuação do tratamento com oxcarbazepina, uma redução da dose do medicamento concomitante pode ser necessária.

Fls 9164
Proc. Nº 023/2023
Ass

Estudos de indução conduzidos com hepatócitos humanos confirmaram que a oxcarbazepina e o MHD são fracos indutores de isoenzimas das subfamílias CYP2B e 3A4. O potencial de indução da oxcarbazepina/MHD em outras isoenzimas CYP não é conhecido.

Medicamentos antiepilépticos e indutores de enzimas
O potencial de interações entre oxcarbazepina e outros medicamentos antiepilépticos foi avaliado em estudos clínicos. O efeito destas interações nas AUCs e C_{min} médias está resumido na Tabela 1:

Tabela 1. Resumo das interações de medicamentos antiepilépticos com oxcarbazepina

Medicamento antiepiléptico coadministrado	Influência da oxcarbazepina na concentração do medicamento antiepiléptico	Influência do medicamento antiepiléptico na concentração do MHD
carbamazepina	decréscimo de 0-22%	decréscimo de 40%
clobazam	não estudada	nenhuma influência
felbamato	não estudada	nenhuma influência
fenobarbital	aumento de 14-15%	decréscimo de 30-31%
fenitoína	aumento de 0-40%	decréscimo de 29-35%
ácido valproico	nenhuma influência	decréscimo de 0-18%
lamotrigina	nenhuma influência	nenhuma influência

In vivo, os níveis plasmáticos de fenitoína aumentaram para até 40% quando oxcarbazepina foi administrada em doses acima de 1.200 mg/dia. Portanto, a administração de doses de oxcarbazepina maiores do que 1.200 mg/dia durante terapia adjuvante pode requerer uma diminuição na dose de fenitoína (vide "Posologia e modo de usar"). Entretanto, o aumento no nível de fenobarbital é pequeno (15%) quando administrado com oxcarbazepina.

Indutores fortes de enzimas citocromo P450 e/ou UGT (por ex.: rifampicina, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) têm mostrado diminuir o nível plasmático/sérico de MHD (29-49%).

Não foi observada autoindução com oxcarbazepina.

Contraceptivos hormonais
A oxcarbazepina demonstrou ter uma influência nos dois componentes de um contraceptivo oral, etinilestradiol (EE) elevonorgestrel (LNG). As médias dos valores de AUC de EE e LNG diminuíram para 48-52% e 32-52%, respectivamente. Não foram conduzidos estudos com outros contraceptivos orais ou implantes. Portanto, o uso concomitante de oxcarbazepina com contraceptivos hormonais pode tornar esses contraceptivos ineficazes (vide "Advertências e precauções" e "Gravidez e lactação").

Antagonistas de cálcio
Após uma coadministração repetida de oxcarbazepina os valores da AUC de felodipino foram reduzidos em 28%. Entretanto, os níveis plasmáticos permaneceram na extensão da terapia recomendada.
Por outro lado, verapamil produziu um decréscimo de 20% nos níveis plasmáticos de MHD. Esse decréscimo nos níveis plasmáticos de MHD não é considerado clinicamente relevante.

Outras interações medicamentosas
A cimetidina, a eritromicina e o dextropropoxifeno não tiveram efeito sobre a farmacocinética de MHD, enquanto viloxazina produziu mudanças mínimas no nível plasmático de MHD (cerca de 10% mais alto após coadministrações repetidas). Resultados com varfarina não mostraram evidência de interações com dose única nem com doses repetidas de oxcarbazepina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Os comprimidos de oxcarbazepina devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegidos da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Fls 9165
Proc. Nº 023/2023
Ass

Os comprimidos de oxcarbazepina 300 mg são revestidos, amarelos, ovais, biconvexos, gravados com 'R' & 'A' em cada lado da linha de quebra em uma das faces e '6' & '4' em cada lado da linha de quebra na outra face.

Os comprimidos de oxcarbazepina 600 mg são revestidos, amarelos, ovais, biconvexos, gravados com 'R' & 'A' em cada lado da linha de quebra em uma das faces e '6' & '5' em cada lado da linha de quebra na outra face.

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 administração
Os comprimidos devem ser tomados com líquido.
A oxcarbazepina pode ser ingerida com ou sem alimentação (vide "Características farmacológicas").

Posologia
A oxcarbazepina é indicada para uso em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antiepilépticos. Em monoterapia e em terapia adjuvante, o tratamento com oxcarbazepina deve ser iniciado com a dose clinicamente efetiva administrada em duas doses divididas (vide "Resultados de eficácia"). A dose pode ser aumentada dependendo da resposta clínica do paciente.
Quando outros medicamentos antiepilépticos são substituídos por oxcarbazepina, a dose dos medicamentos antiepilépticos concomitantes deve ser reduzida gradualmente com o início do tratamento com oxcarbazepina. Na terapia adjuvante, como o total de medicamento antiepiléptico é aumentado, a dose de medicamentos concomitantes pode ser reduzida e/ou a dose de oxcarbazepina pode ser aumentada mais lentamente (vide "Interações medicamentosas").

Monitoração terapêutica
O efeito terapêutico da oxcarbazepina é exercido principalmente através do metabólito ativo 10-mono-hidroxi (MHD) da oxcarbazepina (vide "Características farmacológicas").
A monitoração dos níveis plasmáticos da oxcarbazepina ou do MHD não é rotineiramente garantida. No entanto, a monitoração dos níveis plasmáticos do MHD pode ser considerada durante o tratamento com oxcarbazepina a fim de descartar o não-compliance, ou em situações onde se espera uma alteração no *clearance* (depuração) do MHD, incluindo:

- alterações na função renal (vide "Posologia e modo de usar - Insuficiência renal")
- gravidez (vide "Gravidez e lactação" e "Características farmacológicas")
- uso concomitante de medicamentos indutores de enzimas hepáticas (vide "Interações medicamentosas").

Se alguma destas situações se aplicar, a dose de oxcarbazepina pode ser ajustada (com base nos níveis plasmáticos medidos de 2 a 4 horas após a dose) para manter o pico plasmático do MHD em níveis < 35 mg/L.

População alvo geral
Adultos
Monoterapia e tratamento adjuvante
- Dose inicial recomendada
A dose inicial de oxcarbazepina deve ser de 600 mg/dia (8-10 mg/kg/dia) divididos em duas doses.

- Dose de manutenção
Os efeitos terapêuticos satisfatórios são observados com 600 a 2.400 mg/dia. Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada para no máximo 600 mg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial para atingir a resposta clínica desejada.

- Dose de máxima recomendada
No hospital, sob controle médico, são atingidos aumentos de até 2.400 mg/dia durante 48 horas.
Doses diárias acima de 2.400 mg/dia não foram sistematicamente estudadas em estudos clínicos.
Há experiência limitada com doses até 4.200 mg/dia.

Populações especiais
Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
- Dose inicial recomendada

Fls 9166
Proc Nº 0813/2023
Ass

Na monoterapia e na terapia adjuvante, oxcarbazepina deve ser iniciada com a dose de 8-10 mg/kg/dia, divididos em duas doses.

- Dose de manutenção
A dose alvo de manutenção de oxcarbazepina na terapia adjuvante é de 30-46 mg/kg/dia e deve ser alcançada em mais de duas semanas.
Em um estudo de terapia adjuvante em pacientes pediátricos (entre 3 a 17 anos), no qual a intenção foi atingir a dose alvo diária de 46 mg/kg/dia, a dose diária média foi 31 mg/kg/dia com a faixa de 6 a 51 mg/kg/dia. No estudo de terapia adjuvante em pacientes pediátricos (entre 1 mês e 4 anos de idade), no qual a intenção foi atingir a dose alvo diária de 60 mg/kg/dia, 56% dos pacientes atingiram a dose final de pelo menos 55 mg/kg/dia.

Dose de máxima recomendada
Se clinicamente indicado, a dose pode ser elevada para no máximo 10 mg/kg/dia aproximadamente em intervalos semanais da dose inicial, para uma dose diária máxima de 60 mg/kg/dia, para atingir a resposta clínica desejada (vide"Características farmacológicas").

Efeito do ajuste de peso no *clearance* (depuração) do MHD na dosagem pediátrica
Sob monoterapia e terapia adjuvante, quando normalizada pelo peso corpóreo, o *clearance* (depuração) aparente (L/h/kg) do MHD (metabólito ativo da oxcarbazepina) diminui com a idade de tal maneira que crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade podem requerer o dobro da dose de oxcarbazepina por peso corpóreo em relação aos adultos; e crianças entre 4 a 12 anos de idade podem requerer uma dose 50% maior de oxcarbazepina por peso corpóreo em relação aos adultos (vide "Características farmacológicas").

Efeito de medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos concomitantes sobre a dosagem pediátrica
Para crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade, a influência da indução enzimática dos medicamentos antiepilépticos sobre o seu *clearance* (depuração) aparente normalizado pelo peso apresentou-se maior em relação a crianças mais velhas. Para crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade, pode ser recomendado uma dose de oxcarbazepina por peso corpóreo aproximadamente 60% maior na terapia adjuvante sobre medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos em relação à monoterapia e terapia adjuvante com medicamentos antiepilépticos não indutores enzimáticos. Para crianças mais velhas sob tratamento com medicamentos antiepilépticos indutores enzimáticos, pode ser requerida uma dose por peso corpóreo apenas levemente maior do que suas contrapartes na monoterapia.
A oxcarbazepina não foi avaliada em estudos clínicos controlados em crianças com menos de 1 mês de idade.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)
Não são necessárias recomendações especiais da dose em pacientes idosos, porque as doses terapêuticas são ajustadas individualmente. Ajustes de dose são recomendados em pacientes idosos com insuficiência renal (*clearance* – depuração - da creatinina < 30 mL/min) (vide informações a seguir sobre dosagem na insuficiência renal).
É necessária uma monitoração criteriosa dos níveis de sódio em pacientes com risco de hiponatremia (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência hepática
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A oxcarbazepina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, recomenda-se cautela na dosagem destes pacientes (vide "Características farmacológicas" e "Advertências e precauções").

Insuficiência renal
Em pacientes com função renal comprometida (*clearance* - depuração - de creatinina < 30 mL/min) a terapia com oxcarbazepina deve ser iniciada com a metade da dose usual de início, ou seja, 300 mg/dia e aumentada lentamente para atingir a resposta clínica necessária (vide "Características farmacológicas" e "Advertências e precauções").

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais comumente relatadas são sonolência, dores de cabeça, tontura, diplopia, náusea, vômito e fadiga, ocorridas em mais de 10% dos pacientes.
Em estudos clínicos, as reações adversas observadas foram geralmente leves a moderadas em gravidade, de natureza transitória e ocorreram principalmente no início do tratamento.

Fls 9167
23/2023
Ass

A análise de perfil de reações adversas nos sistemas do organismo é baseada nas reações adversas provenientes de estudos clínicos relacionados à avaliação do oxcarbazepina. Adicionalmente, relatórios clinicamente significantes na experiência adversa de programas de pacientes e experiência pós-comercialização foram levados em consideração.

Tabela resumo das reações adversas dos estudos clínicos
As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 3) estão listadas de acordo com o sistema de classificação de órgão MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comuns (≥1/10); comuns (≥ 1/100, < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000, <1/100); raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

Tabela 3 – Reações adversas

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Incomum	Leucopenia.
Muito raras	Depressão da medula óssea, anemia aplástica, agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raras	Reações anafiláticas, hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade em múltiplos órgãos) caracterizada por erupção cutânea, febre. Outros órgãos ou sistemas podem ser afetados, tais como: sistemas circulatório e linfático (por ex.: eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia, esplenomegalia), fígado (por ex.: hepatite, alterações nos testes de função hepática), músculos e articulações (por ex.: edema das juntas, mialgia, artralgia), sistema nervoso (por ex.: encefalopatia hepática), rim (por ex.: insuficiência renal, nefrite intersticial, proteinúria), pulmões (por ex.: edema pulmonar, asma, broncoespasmos, doença pulmonar instersticial), dispneia, angioedema.
Distúrbios endocrinológicos	
Comum	Aumento de peso
Muito rara	Hipotireoidismo.
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Comum	Hiponatremia.
Muito raras	Hiponatremia* associada a sinais e sintomas tais como convulsões, encefalopatia, nível de consciência prejudicado, confusão (vide também "Distúrbios do sistema nervoso" para outros eventos adversos), distúrbios de visão (por ex.: visão borrada), hipotireoidismo, vômito, náusea, deficiência de ácido fólico.
Distúrbios psiquiátricos	
Comuns	Agitação (por ex.: nervosismo), instabilidade emocional, confusão, depressão, apatia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comuns	Sonolência, dor de cabeça, tontura.
Comuns	Ataxia, tremor, nistagmo, concentração prejudicada, amnésia.
Distúrbios da visão	
Muito comum	Diplopia.
Comuns	Visão borrada, distúrbios visuais.
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Comum	Vertigem.
Distúrbios cardíacos	
Muito raras	Bloqueio atrioventricular, arritmia.
Distúrbios vasculares	
Muito rara	Hipertensão.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns	Vômito, náusea.
Comuns	Diarreia, dor abdominal, constipação.
Muito rara	Aumento de pancreatite e/ou lipase e/ou amilase.
Distúrbios hepatobiliares	

Fls 3168
Proc. Nº 023/2023
Ass

Muito rara	Hepatite.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos	
Comuns	*Rash*, alopecia, acne.
Incomum	Urticária.
Muito raras	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme.
Distúrbios musculoesqueléticos, tecidos conjuntivos e ósseos	
Muito rara	Lúpus eritematoso sistêmico.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comum	Fadiga.
Comum	Astenia.
Laboratoriais	
Incomuns	Enzimas hepáticas elevadas, fosfatase alcalina no sangue elevada.
Muito raras	Aumento da amilase, aumento da lipase.

* Hiponatremia clinicamente significante (sódio < 125 mmol/L) pode ocorrer muito raramente durante o uso de oxcarbazepina. Isso geralmente ocorre durante os primeiros 3 meses de tratamento com oxcarbazepina, apesar de existirem pacientes que tiveram sódio sérico < 125 mmol/L pela primeira vez depois de mais de 1 ano do início da terapia (vide "Advertências e precauções").

Em estudos clínicos em crianças entre 1 mês a menos de 4 anos de idade, a reação adversa mais comumente relatada foi sonolência ocorrida em aproximadamente 11% dos pacientes. As reações adversas ocorridas com incidência ≥ 1% e < 10% (comum) foram: ataxia, irritabilidade, vômito, letargia, fadiga, nistagmo, tremor, diminuição do apetite e aumento do ácido úrico sanguíneo.

Reações adversas de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida):
As seguintes reações adversas são provenientes de experiência pós-comercialização de oxcarbazepina por meio de relatos espontâneos e de casos oriundos da literatura. Por estas reações serem reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência, que é então, categorizada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classificação de órgão MedDRA. No qual, em cada sistema de órgão as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

- Distúrbios nutricionais e metabólicos
Síndrome semelhante à secreção inapropriada de ADH, com sinais e sintomas de letargia, náusea, tontura, diminuição da osmolaridade sérica (sangue), vômito, dor de cabeça, confusão ou outros sinais e sintomas neurológicos.

- Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo
Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos, exantema pustuloso agudo generalizado.

- Lesões, envenenamento e complicações de procedimento
Queda.

- Distúrbios do sistema nervoso
Distúrbios da fala (incluindo disartria); mais frequentes durante a titulação da dose de oxcarbazepina.

- Distúrbios musculoesqueléticos do tecido conjuntivo e dos ossos
Houve relatos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes com tratamento a longo prazo com oxcarbazepina. O mecanismo com o qual a oxcarbazepina afeta o metabolismo ósseo não foi identificado.

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

10. SUPERDOSE
Têm sido relatados casos isolados de superdose. A dose máxima ingerida foi aproximadamente 48.000 mg.

Sinais e sintomas
- Eletrólito e condições de equilíbrio de fluidos: hiponatremia;
- Distúrbios oculares: diplopia, miose, visão borrada;
- Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, hipercinesia;

Fls 9169
Proc. Nº 025/2023
Ass

- Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga;
- Laboratoriais: depressão respiratória, prolongamento do intervalo QTc;
- Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, tontura, ataxia, nistagmo, tremor, distúrbios de coordenação (coordenação anormal), convulsões, dor de cabeça, coma, perda de consciência, discinesia;
- Distúrbios psiquiátricos: agressão, agitação, estado de confusão;
- Distúrbios vasculares: hipotensão;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia.

Conduta
Não há antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte, caso seja apropriado. Deve ser considerada a remoção do medicamento por lavagem gástrica e/ou inativação pela administração de carvão ativado.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg M.S.:	1.2352.0211
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd., Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas - 455001, MadhyaPradesh, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal – São Gonçalo – RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800-704 7222

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE 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	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/05/2014	0335221/14-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referência publicado no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
01/02/2016	1221352/16-7	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60

Fls 9170
Proc. Nº 02/2023
Ass

04/05/2017	0792064/17-4	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VPS** -Identificação do medicamento -Dizeres legais -Características farmacológicas -Contraindicações -Advertências e precauções -Interações medicamentosas -Posologia e modo de usar **VP** -Identificação do medicamento -Dizeres legais -Quando não devo usar este medicamento? -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
17/11/2017	2214559/17-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60

Fls 9171
Proc. Nº 023/2023
Ass

25/04/2018	0330210/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Resubmissão da alteração de texto de bula notificada sob expediente nº 2214559/17-1	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
15/04/2021	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações adversas	VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 600 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60

Fls 9172
Proc. Nº 025/2023
Ass

Fls 9173
Proc. Nº 023/2023
Ass.

prati donaduzzi

Risperidona

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

1 mg, 2 mg e 3 mg

prati donaduzzi
Fls 9174
Proc. Nº 023/2023
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
risperidona
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 1 mg, 2 mg ou 3 mg em embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 1 mg contém:
risperidona..... 1 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:
risperidona..... 2 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 3 mg contém:
risperidona..... 3 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo:
- a primeira manifestação da psicose;
- exacerbações esquizofrênicas agudas;
- psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes;
- alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimentos de culpa, ansiedade);
- tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos.

Este medicamento é indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I.
Este medicamento é indicado, por até 12 semanas, para o tratamento de transtornos de agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer moderada a grave.
Este medicamento também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Esquizofrenia
A evidência de eficácia de curto prazo com risperidona oral no tratamento de esquizofrenia é proveniente de 3 estudos clínicos duplo-cegos, comparados com ativo, que no total envolveram mais de 2.200 pacientes com esquizofrenia. Dois dos 3 estudos também tiveram um braço placebo. A eficácia da risperidona oral no tratamento de manutenção da esquizofrenia foi demonstrada em 2 estudos duplo-cegos, comparados com ativo: 1 estudo com uma duração de 12 meses e 1 estudo com uma duração de 1 a 2 anos. Para estabelecer a segurança e a eficácia do tratamento com risperidona oral em um regime de dose única diária, 3 estudos duplo-cegos foram conduzidos. Um destes 3 estudos incluiu um braço placebo. Um total de 815 pacientes nestes estudos foram tratados com risperidona, dos quais 328 receberam um regime posológico de duas doses diárias e 487 um regime posológico de uma dose diária. Ambos os estudos de curta e longa duração, e os estudos de regime posológico de dose única diária, incluíram pacientes adultos com um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o critério do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Um estudo aberto de 12 semanas foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade da risperidona oral em pacientes idosos com idade de 65 anos ou mais com um diagnóstico DSM de esquizofrenia. Os estudos mencionados anteriormente utilizaram diversos instrumentos para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos, incluindo a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) e Gravidade (CGI-S), e a Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS).
Transtorno bipolar I

Fls 9175
prati donaduzzi
Ass

A evidência da eficácia e segurança da risperidona em monoterapia no tratamento da mania do transtorno bipolar I é baseada nos resultados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Dois destes estudos foram estudos de 3 semanas de duração e avaliaram a eficácia e segurança da risperidona *versus* placebo. Todos os pacientes que completaram estes estudos puderam entrar em um estudo de extensão, aberto, de 9 semanas. Um estudo teve um período de tratamento duplo-cego de 3 semanas (risperidona, haloperidol ou placebo), seguido por um período de manutenção de 9 semanas, com tratamento tanto duplo-cego (risperidona ou haloperidol) quanto aberto (risperidona). Um braço de haloperidol foi incluído como uma referência interna em ambos os períodos: a fase aguda de três semanas e o período de manutenção consecutivo de nove semanas. O desenho do estudo RIS-INT-69 para estabelecer a manutenção do efeito seguiu de maneira próxima o desenho que consistiu em uma comparação direta dos braços de tratamento ativo (produto teste e comparador ativo) cobrindo um período de 12 semanas. Os pacientes do grupo placebo que permaneceram no período duplo-cego após três semanas receberam risperidona. As comparações estatísticas de 12 semanas incluíram apenas aqueles pacientes randomizados destinados à risperidona ou ao haloperidol no início do estudo. Pacientes do grupo placebo que mudaram para risperidona não foram incluídos nesta análise. Dois estudos foram executados para avaliar a eficácia e a segurança da risperidona em combinação com estabilizadores de humor (lítio ou valproato; e lítio, valproato e carbamazepina) *versus* placebo em combinação com estabilizadores de humor no tratamento de pacientes com episódios de mania do transtorno bipolar. O estudo também incluiu um braço de haloperidol apenas como uma referência interna para avaliar a validade do desenho e para facilitar a interpretação correta dos resultados dos estudos. Ambos os estudos incluíram uma fase duplo-cega de 3 semanas, seguida por uma fase aberta, não controlada, de dez semanas.

Todos os estudos clínicos foram conduzidos em pacientes que tiveram transtorno bipolar I de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV). Os estudos RIS-INT-69 e RIS-USA-239 incluíram apenas pacientes com episódios de mania. Os estudos RIS-IND-2, RIS-USA-102 e RIS-INT-46 também incluíram pacientes com episódios mistos, ou seja, episódios de mania com sintomas concomitantes de depressão maior por ao menos sete dias. Em todos os estudos clínicos, a risperidona foi administrada em uma faixa de dose flexível de 1 a 6 mg.

Transtornos do comportamento em pacientes com demência

A risperidona demonstrou sua segurança e eficácia no tratamento de um ou mais Sintomas Comportamentais e Psicológicos de Demência (BPSD) em três estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes idosos com demência. A análise agrupada da eficácia destes estudos representa dados de 1.150 pacientes idosos internados em instituição (722 tratados com risperidona). Dados de segurança de longo prazo (até 12 meses) com risperidona em pacientes idosos com demência também estão disponíveis. A população em cada um destes estudos era de pacientes que estavam internados em uma casa de repouso ou hospital e apresentavam distúrbios comportamentais que foram pelo menos problemas moderados para os cuidadores ou perigosos para eles próprios.

Os estudos incluíram pacientes com uma ampla faixa de BPSD, baseado na pontuação total na BEHAVE-AD; o estudo RIS-AUS-5 especificamente considerou pacientes exibindo comportamento agressivo, baseado em uma pontuação mínima de agressão total na subescala do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os pacientes foram recrutados de um espectro completo de gravidade de demência e debilitação cognitiva e apresentavam demência de Alzheimer, demência vascular ou diagnóstico misto de acordo com os critérios do DSM-IV. Pacientes com demências de Lewy-body foram excluídos do RIS-AUS-5. Pacientes com outras demências ou outras condições neurológicas, as quais diminuem as funções cognitivas, foram excluídos de todos os estudos, assim como pacientes com outros distúrbios psicológicos.

Nos estudos controlados de fase 3, a eficácia foi avaliada por meio da BEHAVE-AD e CMAI para avaliar a gravidade e a frequência dos sintomas, respectivamente. A relevância das mudanças na escala de comportamento foi avaliada usando a escala CGI. Dois estudos adicionais, controlados por placebo, duplo-cegos, foram conduzidos em um subgrupo de pacientes com BPSD, no caso, pacientes com psicose na Doença de Alzheimer.

Autismo em crianças e adolescentes

A evidência de eficácia de risperidona oral em crianças e adolescentes diagnosticadas com autismo, conforme definido pelos critérios DSM-IV, foi baseada principalmente em dois estudos duplo-cego, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em crianças e adolescentes com autismo ou outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Um dos estudos era randomizado, duplo-cego, com grupo-paralelo, dose flexível, com duração de 8 semanas, de segurança e eficácia de risperidona em crianças e adolescentes (com idade de 5 a 17 anos e 2 meses) com autismo. O estudo foi conduzido por uma rede de unidades de pesquisa de psicofarmacologia pediátrica e patrocinado pelo Instituto Nacional de Doenças Mentais. Outro estudo era duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, controlado por placebo, dose flexível, de 8 semanas, de segurança e eficácia da risperidona em crianças com idade entre 5 a 12 anos com autismo ou outros TIDs. A variável primária de eficácia em ambos estudos foi a mudança frente a linha de base no desfecho final na subescala de irritabilidade da ABC, como preenchida pelo pai ou cuidador sob orientação de um clínico. A resposta CGI-C foi uma variável coprimária ou secundária de eficácia nestes estudos.

Os estudos demonstraram que a risperidona, a uma dose oral mediana modal de 2,0 mg/dia, melhora significativamente os sintomas de autismo em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos. A melhora foi observada na semana 2 e foi mantida nas semanas 4, 6 e 8. Os resultados do estudo indicaram que uma dose oral mediana modal de 0,04 mg/kg/dia de risperidona melhora significativamente os sintomas de autismo ou outros TIDs em crianças com idade de 5 a 12 anos.

Uma melhora clinicamente significativa com risperidona foi observada nas subescalas ABC que correspondem aos sintomas do autismo, incluindo os sintomas principais de prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação, comportamentos repetitivos e esteriotipados, interesses e atividades associadas aos sintomas de hiperatividade, falta de atenção, agressividade para com os outros e consigo mesmo, e acessos de raiva. A eficácia foi observada independente dos subgrupos demográficos (idade/raça/sexo), presença/ausência de sonolência como um evento adverso, ou quociente de inteligência. A risperidona oral foi significativamente superior ao placebo para reduzir irritabilidade e melhorou significativamente os sintomas de autismo, conforme demonstrado por alterações nas diferenças dos quadrados mínimos da linha de base para todas as subescalas ABC (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade). Os resultados clínicos mensurados pela CGI-C confirmam que as alterações na ABC (mensuradas pelos pais ou cuidador) são clinicamente relevantes e a porcentagem de pacientes que foram responsivos à CGI-C ("muita melhora" ou "extrema melhora") foi significativa com a risperidona – aproximadamente mais 64,0% e 32,4% (subgrupo autismo) pacientes foram CGI-C responsivos com risperidona do que com placebo. Aproximadamente mais 40,1% e 26,1% (subgrupo autismo) pacientes foram ABC responsivos com risperidona do que com o placebo (diminuição ou melhora ≥ 50% da linha de base em pelo menos 2 subescalas ABC e nenhuma ABC demonstrou aumento ou piora ≥ 10%).

Referências bibliográficas:

1. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. *Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia*. Psychopharmacol Bull. 1992; 28 (2): 213.

Fls 9176
prati donaduzzi
Proc. Nº 023/2023

2. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. *A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients.* J Clin Psychopharmacol. 1993 Feb; 13 (1): 25-40. Erratum in: J Clin Psychopharmacol 1993 Apr; 13 (2): 149.
3. Marder SR, Meibach RC. *Risperidone in the Treatment of Schizophrenia.* Am J Psychiatry 1994; 151 (6): 825-835.
4. Peuskens J. *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multicentre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol.* Risperidone Study Group. Br J Psychiatry. 1995; 166: 712 – 726. [discussion 727-733].
5. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials.* J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538 – 546.
6. Csernansky J, Mahmoud et al. *A Comparison of Risperidone vs Haloperidol for the Prevention of Relapse in patients with Schizophrenia.* N Engl J Med. Jan 2002; 346 (1): 16-22.
7. Sachs, Grossman, Ghaemi, Okamoto, Bowden. *Combination of a mood stabilizer with RIS or HAL for treatment of acute mania: a double blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety.* Am J Psychiatry 2002, 159: 1146-1154.
8. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens, M, Grossman F. *Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Psychiatry. 2004 Jun; 161 (6): 1057-65.
9. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. *An open-label extension trial of risperidone monotherapy in the treatment of bipolar I disorder.* Br J Psychiatry. 2005 Sep; 187: 229-234.
10. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. *Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial.* Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan; 15 (1): 75-84.
11. Brodaty H., Grossman F., Ames D., Snowdon J., Woodward M., Kirwan J., Clarnette R., Lee E., Lyons B. *A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia.* J Clin Psychiatry. 2003; 64 (2): 134-143.
12. Katz IR, Napolitano J, Jeste D, Mintzer J, Clyde C., Brecher M. *Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial.* Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999; 60 (2): 107-115.
13. De Deyn PP, Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S., Lawlor BA. *A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia.* Neurology. 1999; 53 (5): 946-955.
14. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. *(Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network): A double-blind, placebo-controlled trial of risperidone in children with autistic disorder.* N Engl J Med 2002; 347: 314–321.
15. Sarah Shea; Atilla Turgay, Alan Carroll, Miklos Schulz, Herbert Orlik, Isabel Smith, and Fiona Dunbar. PEDIATRICS Vol. 114 No. 5 November 2004. *Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children with Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

A risperidona é um antagonista monoaminérgico seletivo, com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_2 e dopaminérgicos D_2. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H1 e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D_2 potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos.

O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia.

Farmacocinética

Absorção

A risperidona é completamente absorvida após administração oral, alcançando um pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A absorção não é alterada pela alimentação, e, portanto, a risperidona pode ser ingerida durante as refeições ou não.

Distribuição

A risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 L/kg. No plasma, a risperidona se liga à albumina e à $alfa_1$ glicoproteína ácida. A ligação da risperidona à proteína plasmática é de 88% e 77% para a 9-hidróxi-risperidona.

Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona mais 9-hidróxi-risperidona representam 35-45% da dose. O restante são metabólitos inativos.

Metabolismo

A risperidona é metabolizada pela CYP2D6 em 9-hidróxi-risperidona, que apresenta uma atividade farmacológica similar à risperidona. A fração antipsicótica ativa é assim formada pela risperidona e pela 9-hidróxi-risperidona juntas. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação.

Eliminação

Após administração oral a pacientes psicóticos, a risperidona é eliminada com uma meia-vida de 3 horas. A meia-vida de eliminação da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas.

Proporcionalidade de dose

O estado de equilíbrio é alcançado em um dia na maioria dos pacientes. O estado de equilíbrio é alcançado em 4-5 dias para a 9-hidróxi-risperidona.

As concentrações plasmáticas de risperidona são proporcionais à dose, dentro da faixa terapêutica.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A farmacocinética da risperidona, da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa em crianças é similar àquela em adultos.

Insuficiência renal e hepática

Um estudo com dose única mostrou concentrações plasmáticas ativas mais altas e uma diminuição na depuração plasmática da fração antipsicótica ativa de 30% em idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em pacientes com insuficiência hepática, mas a média da fração livre de risperidona no plasma aumentou em cerca de 35%.

Dados pré-clínicos

Em estudos de toxicidade (sub)crônica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, efeitos dose-dependentes estavam presentes no trato genital de machos e fêmeas e na glândula mamária. Estes efeitos estavam relacionados com os níveis aumentados de prolactina sérica, resultantes da atividade da risperidona de bloqueio do receptor dopaminérgico D_2. Em um estudo de

Fls 9177
prati donaduzzi
Proc. Nº 023/2023
Ass

toxicidade juvenil em ratos, observou-se o aumento na mortalidade dos filhotes e o atraso no desenvolvimento físico. Em um estudo de 40 semanas em cães jovens, a maturação sexual foi atrasada em cães jovens. O crescimento de ossos longos não foi afetado em uma dose semelhante à dose máxima para adolescentes humanos (6 mg/dia). Efeitos foram observados em uma dose 4 vezes (com base na AUC) ou 7 vezes (com base em mg/m^2) a dose máxima em adolescentes humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Pacientes idosos com demência

- Mortalidade geral

Pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado com placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona. Em estudos clínicos de risperidona controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com risperidona comparado com 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos).

- Uso concomitante de furosemida

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média de 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média de 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos.

O mecanismo fisiopatológico não foi identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e benefícios desta combinação antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

- Eventos adversos vasculares cerebrais

Estudos clínicos controlados por placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes tratados com risperidona comparado aos que receberam placebo (idade média de 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos).

Hipotensão ortostática

Devido à atividade de bloqueio alfa-adrenérgico da risperidona, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de adequação posológica. Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral), e a dose deve ser adaptada gradualmente, como recomendado. A dose deve ser reduzida em caso de hipotensão.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo risperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação deste medicamento ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10^9/L) devem descontinuar este medicamento e ter as contagens de leucócitos acompanhadas até sua recuperação.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para tromboembolismo venoso, todos os possíveis fatores de risco para tromboembolismo venoso devem ser identificados antes e durante o tratamento com este medicamento e medidas preventivas devem ser tomadas.

Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dopaminérgicas foram associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. No entanto, foi descrito que o aparecimento de sintomas extrapiramidais representa um fator de risco no desenvolvimento de discinesia tardia. Risperidona tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, este medicamento deve apresentar um risco menor do que os neurolépticos clássicos na indução de discinesia tardia. Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em pacientes tratados com este medicamento, a descontinuação do medicamento deve ser considerada.

Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

É necessário ter precaução com pacientes que recebam simultaneamente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e risperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos os tratamentos deve ser considerada (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Síndrome Neuroléptica Maligna

A ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e elevação dos níveis de creatina fosfoquinase sérica, foi relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo risperidona, devem ser interrompidos.

Doença de Parkinson e Demência de Corpos de Lewy

O risco-benefício deve ser avaliado pelo médico ao prescrever antipsicóticos, incluindo este medicamento, para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais.

Hiperglicemia e *diabetes mellitus*

Hiperglicemia, *diabetes mellitus* e exacerbação de diabetes pré-existente têm sido relatadas durante o tratamento com risperidona. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco

Fls 9178
prati doriaduzzi
Proc. Nº 023/2023
ASS

pré-existente para *diabetes mellitus* em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do *diabetes mellitus* na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo este medicamento, deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e *diabetes mellitus*.

Ganho de peso

Um aumento significativo de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento do aumento de peso durante o uso deste medicamento.

Intervalo QT

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever este medicamento em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome do intervalo QT prolongado congênita e em uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Priapismo

Há relatos de priapismos induzidos por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com risperidona durante a vigilância pós-comercialização.

Regulação da temperatura corporal

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever este medicamento a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo, a realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

Efeito antiemético

Nos estudos pré-clínicos com a risperidona, foi observado efeito antiemético. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Convulsões

Como ocorre com outros antipsicóticos, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo risperidona.

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmicas durante e após a cirurgia. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa 1 previamente à cirurgia de catarata não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico.

Gravidez (categoria C)

A segurança de risperidona para uso durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. O risco de malformações congênitas com risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição a antipsicóticos (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição intra uterina à risperidona e as malformações congênitas. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona sobre a reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo risperidona) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

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

Lactação

Em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Assim, mulheres recebendo este medicamento não devem amamentar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Este medicamento pode interferir com as atividades que exigem uma boa vigilância. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à farmacodinâmica

- Medicamentos com ação central e álcool

Devido a seus efeitos primários sobre o SNC, este medicamento deve ser administrado com cautela em associação com outros medicamentos com ação central ou álcool.

- A levodopa e agonistas dopaminérgicos

Este medicamento pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

- Psicoestimulantes

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com a risperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou ambos os tratamentos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Medicamentos com efeito hipotensor

Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo.

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Recomenda-se cuidado ao prescrever este medicamento com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

Interações relacionadas à farmacocinética

Interação com alimentos

Os alimentos não afetam a absorção deste medicamento.

Fls 9179
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi Ass.

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYPD26 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona.

- Inibidores potentes da CYP2D6

A administração concomitante deste medicamento e de um inibidor potente da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor potente da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor potente da CYP2D6, especialmente em doses altas, forem iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento.

- Inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante deste medicamento e de um inibidor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor potente da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de risperidona.

- Indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante deste medicamento e de um indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento.

- Medicamentos com alta ligação às proteínas

Quando este medicamento é tomado junto a medicamentos com alto índice de ligação proteica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevantes em nenhum deles. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses.

- População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados destes estudos para os pacientes pediátricos é desconhecida.

- Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona

- Antibacterianos

A eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Inibidores da colinesterase

A galantamina e a donepezila, ambas substratos de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Antiepiléticos

A carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de risperidona.

O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica.

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significante na farmacocinética do valproato ou do topiramato.

- Antifúngicos

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70%, com doses de risperidona de 2mg/dia a 8 mg/dia.

O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona.

- Antipsicóticos

Os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

O aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol.

- Antivirais

Inibidores de protease: não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

- Betabloqueadores

Alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

- Bloqueadores de canal de cálcio:

O verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Glicosídeos digitálicos

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

- Diuréticos

Furosemida: veja no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante com furosemida.

- Medicamentos gastrintestinais

Antagonistas de receptor H2: a cimetidina e a ranitidina, ambas inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa.

- Lítio

A risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

- Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina

A fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa.

A paroxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas, em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não aquelas da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

Fls 9180
Proc. Nº 023/2023

A sertralina, um inibidor fraco de CYPD26 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas com alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

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.
Risperidona 1 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, branco a levemente amarelado.
Risperidona 2 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, de coloração laranja.
Risperidona 3 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, de coloração 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
- Esquizofrenia
Adultos
Este medicamento pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.
A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.
Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.
Um benzodiazepínico pode ser associado a este medicamento quando uma sedação adicional for necessária.
Populações especiais
Idosos (65 anos ou mais)
A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.
Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)
Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.
Não existem estudos sobre o uso de risperidona em crianças menores de 13 anos de idade.

Transferência de outros antipsicóticos para risperidona
Quando medicamente apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com este medicamento é iniciada. Se for também medicamente apropriado, iniciar a terapia com este medicamento no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos "depot". A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada.
- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer
A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente.
- Transtorno do humor bipolar: mania
Adultos
Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.
Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.
Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente.
Populações especiais
Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)
Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.
Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.
Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado constantemente.
Não existem estudos sobre risperidona no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade.
- Autismo
Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)
A dose deste medicamento deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente. O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.
No Dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg.
Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

Fls 9181
Proc Nº 023/2023
prati donaduzzi

Doses de risperidona em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1-3	Dias 4-14+	Incrementos quando for necessário aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg – 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg – 2,5 mg*

* pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.
Este medicamento pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se.
Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.
Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

- Insuficiência renal ou hepática

Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais.
Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona.
Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Este medicamento deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança da risperidona foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses da risperidona para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos em adultos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. Desses 9.803 pacientes, 2.687 eram pacientes que receberam a risperidona durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com a risperidona variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplo-cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 3 anos).
A maioria de todas as reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥ 1% de pacientes adultos tratados com risperidona em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1.**

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona** **≤ 8 mg/dia** **(N=853)** **%**	**Risperidona** **> 8-16 mg/dia** **(N=198)** **%**	**Placebo** **(N=687)** **%**
Infecções e infestações			
Nasofaringite	2,1	4,0	1,7
Infecção do trato respiratório superior	1,5	2,5	1,5
Sinusite	0,7	1,5	0,6
Infecção do trato urinário	0,5	2,5	0,1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Anemia	0,1	1,0	0,1
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	0,1	1,0	0,1
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	16,2	25,3	13,2
Ansiedade	7,7	11,1	4,4
Nervosismo	0,5	1,0	0,1
Distúrbios do sistema nervoso			
Parkinsonismo*	19,3	17,2	7,9
Acatisia*	9,8	10,1	2,7
Sonolência	6,8	1,5	2,0
Tontura	6,3	3,5	3,9
Sedação	4,6	3,0	1,3
Tremor*	4,2	2,5	2,5
Distonia*	3,8	3,5	1,0
Letargia	2,6	0	1,3
Tontura postural	1,2	0	0,1
Discinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
Distúrbios oftalmológicos			
Visão turva	2,1	1,0	0,7
Distúrbios auditivos e do labirinto			
Dor de ouvido	0,1	1,0	0,3

9182
Fls
prati donaduzzi
Ass

Distúrbios cardíacos			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
Distúrbios vasculares			
Hipotensão ortostática	1,3	0,5	0,1
Hipotensão	0,2	1,0	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Congestão nasal	2,0	6,1	1,3
Dispneia	0,8	2,0	0
Epistaxe	0,5	1,5	0,1
Congestão sinusal	0,5	1,0	0,6
Distúrbios gastrintestinais			
Náusea	6,4	4,0	2,6
Constipação	4,6	9,1	3,6
Dispepsia	4,3	6,1	2,6
Vômitos	3,9	4,5	3,8
Diarreia	2,3	0,5	1,9
Hipersecreção salivar	2,3	1,0	0,4
Boca seca	2,1	0	1,0
Desconforto abdominal	1,5	1,0	0,9
Dor abdominal	1,1	0,5	0,7
Desconforto estomacal	1,1	1,0	0,6
Dor abdominal superior	0,7	1,0	0,1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea	0,8	3,5	0,9
Pele seca	0,5	2,5	0,3
Caspa	0,2	1,0	0
Dermatite seborreica	0,2	1,0	0
Hiperqueratose	0	1,0	0,3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	2,5	1,0	1,6
Artralgia	1,5	2,5	0,6
Dor nas extremidades	1,2	1,0	2,2
Distúrbios renais e urinários			
Incontinência urinária	0,2	1,0	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Falha na ejaculação	0,4	1,0	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	2,3	1,0	1,0
Astenia	1,3	0,5	0,6
Pirexia	1,3	1,0	0,7
Dor torácica	0,8	1,5	0,4
Testes			
Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	0,4	1,5	0,1
Frequência cardíaca aumentada	0,2	1,5	0,1

* Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez em roda denteada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui acatisia e agitação. Distonia inclui distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes idosos com demência

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona em seis estudos duplo-cegos, controlados por placebo de 4 a 12 semanas são apresentadas na **Tabela 2**. A **Tabela 2** inclui apenas as reações adversas que não estão mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona (N=1.009)** %	**Placebo (N=712)** %
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	12,9	10,3
Pneumonia	3,1	2,4
Celulite	1,1	1,3
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Diminuição do apetite	2,3	1,4
Distúrbios psiquiátricos		
Estado confusional	2,7	0,1
Distúrbios do sistema nervoso		
Letargia	7,6	2,2
Ataque isquêmico transitório	1,6	0,6
Nível deprimido de consciência	1,3	0,3

Fls 9183
prati donaduzzi
Proc Nº 023/2023
Ass

Hipersalivação	1,3	0
Acidente vascular cerebral	1,1	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Conjuntivite	2,7	1,1
Distúrbios vasculares		
Hipotensão	2,2	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	4,6	3,1
Rinorreia	1,5	0,8
Distúrbios gastrintestinais		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Eritema	4,0	4,6
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Postura anormal	1,8	0,8
Inchaço articular	1,5	0,3
Distúrbios gerais		
Edema periférico	7,7	3,9
Febre	4,0	1,8
Distúrbio de marcha	3,5	1,5
Edema depressível	1,5	0,3
Testes		
Aumento da temperatura corpórea	2,6	0,8

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona em oito estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 3**. A **Tabela 3** inclui apenas as reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas em frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Tabela 3. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas com frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona ≤ 3 mg/dia (N=344) %**	**Risperidona > 3-6 mg/dia (N=95) %**	**Placebo (N=349) %**
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior	5,2	2,1	3,4
Rinite	3,5	1,1	3,2
Gripe	1,7	0	1,7
Distúrbios nutricionais e do metabolismo			
Apetite aumentado	17,2	3,2	7,2
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia de manutenção	1,7	0	0,9
Apatia	0,9	1,1	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Sonolência	26,5	15,8	7,7
Cefaleia	22,4	21,1	14,9
Sedação	20,1	14,7	4,0
Tontura	8,1	13,7	2,3
Tremores	6,1	8,4	1,1
Hipersalivação	4,9	2,1	1,1
Disartria	1,5	1,1	0
Distúrbio de atenção	0,9	1,1	0,6
Distúrbio de equilíbrio	0,9	1,1	0
Hipersonia	0,6	1,1	0,9
Distúrbios cardíacos			
Palpitações	0,6	2,1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse	8,7	3,2	6,6
Rinorreia	4,9	2,1	3,4
Epistaxe	3,8	4,2	1,7
Dor faringolaringeana	3,8	2,1	1,7
Congestão pulmonar	0,3	1,1	0,3
Distúrbios gastrintestinais			
Vômitos	13,7	8,4	9,2
Dor abdominal superior	8,4	6,3	4,6
Diarreia	6,7	2,1	6,0
Hipersecreção salivar	3,5	6,3	0,9
Desconforto estomacal	2,9	0	1,4

Fls 9184
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

Dor abdominal	2,3	2,1	0,6
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	1,2	0	0
Acne	0,9	1,1	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	1,2	1,1	0,9
Dor no pescoço	0,3	1,1	0,3
Distúrbios renais e urinários			
Enurese	6,4	1,1	5,2
Incontinência urinária	2,0	0	1,4
Polaciúria	1,5	1,1	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Galactorreia	0,6	2,1	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	19,2	18,9	4,9
Pirexia	8,4	3,2	6,3
Sensação anormal	1,2	0	0
Letargia	0,9	1,1	0
Desconforto torácico	0,3	1,1	0
Testes			
Aumento do peso	4,9	2,1	0,9
Prolactina sanguínea aumentada	3,8	0	0,3

Outros dados de estudos clínicos
A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Este subitem inclui reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona em estudos clínicos, por ≥ 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos), as quais são mostradas na **Tabela 4.**

Tabela 4. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por ≥ 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Distúrbios psiquiátricos Agitação, insônia*
Distúrbios do sistema nervoso Acatisia*, discinesia*, distonia*, parkinsonismo*
Distúrbios vasculares Hipertensão
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Dor musculoesquelética
Distúrbios gerais e condições no local de administração Marcha anormal, edema*, dor
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento Queda

*Insônia inclui: insônia inicial, insônia média; Acatisia inclui: hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; Discinesia inclui: atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; Distonia inclui: blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo;
Parkinsonismo inclui: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabelar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; Edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível.
Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos) são mostradas na **Tabela 5.**

Tabela 5. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Infecções e infestações Acarodermatite, bronquite, cistite, infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, onicomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral
Distúrbios do sangue e sistema linfático Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos
Distúrbios endócrinos Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia
Distúrbios metabólicos e nutricionais Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso
Distúrbios psiquiátricos Embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono

Fls 9185
Proc. Nº 023/2023
ASS

Distúrbios do sistema nervoso
Distúrbio vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, coma diabético, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos
Distúrbios oftalmológicos
Olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular
Distúrbios do ouvido e labirinto
Tinido, vertigem
Distúrbios cardíacos
Bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal
Distúrbios vasculares
Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado
Distúrbios gastrintestinais
Queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente
Distúrbios hepatobiliares
Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo
Rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise
Distúrbios renais e urinários
Disúria
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas
Amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal
Distúrbios gerais e condições no local de administração
Redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento
Dor do procedimento

*Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal; Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia.
Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na **Tabela 6.**

Tabela 6. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão
Reação Adversa
Distúrbios do sistema imunológico
Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais
Hiperinsulinemia
Distúrbios psiquiátricos
Anorgasmia
Distúrbios do sistema nervoso
Instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna
Distúrbios oftalmológicos
Distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia
Distúrbios cardíacos
Síndrome da taquicardia postural ortostática
Distúrbios gastrintestinais
Obstrução intestinal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Erupção medicamentosa, urticária
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas
Desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação
Distúrbios gerais e condições no local de administração
Endurecimento

Reações adversas geralmente observadas em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – transtorno autista
A **Tabela 7** apresenta as reações adversas relatadas em 5% ou mais dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona para irritabilidade associada ao transtorno autista em dois estudos de 8 semanas, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de 6 semanas, duplo-cego, controlados por placebo.

Tabela 7. Reações adversas em ≥ 5% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona (e maior do que placebo) para irritabilidade associada ao transtorno autista em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo

	Porcentagem dos pacientes que relataram reação	
Classe de sistema/órgão	**Risperidona 0,5 – 4,0 mg/dia (N=107)**	**Placebo (N=115)**
Distúrbio gastrintestinal		
Vômito	20	17
Constipação	17	6
Boca seca	10	4

Fls 9186
Proc. Nº 023/2023
prati doriaduzzi

Náusea	8	5
Hipersecreção salivar	7	1
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga	31	9
Pirexia	16	13
Sede	7	4
Infecções e infestações		
Nasofaringite	19	9
Rinite	9	7
Infecção do trato respiratório superior	8	3
Investigações		
Aumento de peso	8	2
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Aumento de apetite	44	15
Distúrbios do sistema nervoso		
Sedação	63	15
Incontinência salivar	12	4
Cefaleia	12	10
Tremor	8	1
Tontura	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Distúrbios renal e urinário		
Enurese	16	10
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino		
Tosse	17	12
Rinorreia	12	10
Congestão nasal	10	4
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea	8	5

* Parkinsonismo inclui rigidez musculoesquelética, distúrbio extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez em roda denteada e tensão muscular.

Dados pós-comercialização

Os eventos adversos primeiramente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir.

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, trombocitopenia;
Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético;
Distúrbios metabólicos e nutricionais: *diabetes mellitus*, cetoacidose diabética, hipoglicemia, intoxicação por água;
Distúrbios psiquiátricos: catatonia, mania, sonambulismo, transtorno alimentar relacionado ao sono;
Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia;
Distúrbios oftalmológicos: síndrome de íris flácida (intraoperatória);
Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial;
Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono;
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite; íleo;
Distúrbios hepatobiliares: icterícia;
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica;
Distúrbios renais e urinários: retenção urinária;
Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal;
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo;
Distúrbios gerais: hipotermia.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Em situações de superdose, prolongamento do intervalo QT e convulsões foram relatados. *Torsade de Pointes* foi relatado em associação a superdosagem associada de paroxetina e risperidona oral. Em caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada.

Tratamento

Estabelecer e manter a via aérea livre, e garantir uma boa ventilação com oxigenação adequada. Administração de carvão ativado com laxantes devem ser consideradas. Monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização com ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias.

Não existe antídoto específico contra a risperidona. Assim, medidas de suporte devem ser instituídas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como infusão de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais severos, anticolinérgicos devem ser administrados. A monitorização deve durar até que o paciente se recupere.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0269

Fls 9187
prati donaduzzi
23/2023
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	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
31/08/2020	2942119/20-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
23/10/2018	1023323/18-7	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 9188
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Fls 9189
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Risperidona

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

1 mg, 2 mg e 3 mg

Fls 9190
Proc. Nº 023/2023

prati donaduzzi

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

risperidona

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 1 mg, 2 mg ou 3 mg em embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 1 mg contém:

risperidona..... 1 mg

excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:

risperidona..... 2 mg

excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 3 mg contém:

risperidona..... 3 mg

excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo:
- a primeira manifestação da psicose;
- exacerbações esquizofrênicas agudas;
- psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes;
- alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimentos de culpa, ansiedade);
- tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos.

Este medicamento é indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I.
Este medicamento é indicado, por até 12 semanas, para o tratamento de transtornos de agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer moderada a grave.
Este medicamento também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A evidência de eficácia de curto prazo com risperidona oral no tratamento de esquizofrenia é proveniente de 3 estudos clínicos duplo-cegos, comparados com ativo, que no total envolveram mais de 2.200 pacientes com esquizofrenia. Dois dos 3 estudos também tiveram um braço placebo. A eficácia da risperidona oral no tratamento de manutenção da esquizofrenia foi demonstrada em 2 estudos duplo-cegos, comparados com ativo: 1 estudo com uma duração de 12 meses e 1 estudo com uma duração de 1 a 2 anos. Para estabelecer a segurança e a eficácia do tratamento com risperidona oral em um regime de dose única diária, 3 estudos duplo-cegos foram conduzidos. Um destes 3 estudos incluiu um braço placebo. Um total de 815 pacientes nestes estudos foram tratados com risperidona, dos quais 328 receberam um regime posológico de duas doses diárias e 487 um regime posológico de uma dose diária. Ambos os estudos de curta e longa duração, e os estudos de regime posológico de dose única diária, incluíram pacientes adultos com um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o critério do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Um estudo aberto de 12 semanas foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade da risperidona oral em pacientes idosos com idade de 65 anos ou mais com um diagnóstico DSM de esquizofrenia. Os estudos mencionados anteriormente utilizaram diversos instrumentos para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos, incluindo a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) e Gravidade (CGI-S), e a Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS).

Transtorno bipolar I

Fls 9191
Proc. Nº 025/2023
prati donaduzzi

A evidência da eficácia e segurança da risperidona em monoterapia no tratamento da mania do transtorno bipolar I é baseada nos resultados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Dois destes estudos foram estudos de 3 semanas de duração e avaliaram a eficácia e segurança da risperidona *versus* placebo. Todos os pacientes que completaram estes estudos puderam entrar em um estudo de extensão, aberto, de 9 semanas. Um estudo teve um período de tratamento duplo-cego de 3 semanas (risperidona, haloperidol ou placebo), seguido por um período de manutenção de 9 semanas, com tratamento tanto duplo-cego (risperidona ou haloperidol) quanto aberto (risperidona). Um braço de haloperidol foi incluído como uma referência interna em ambos os períodos: a fase aguda de três semanas e o período de manutenção consecutivo de nove semanas. O desenho do estudo RIS-INT-69 para estabelecer a manutenção do efeito seguiu de maneira próxima o desenho que consistiu em uma comparação direta dos braços de tratamento ativo (produto teste e comparador ativo) cobrindo um período de 12 semanas. Os pacientes do grupo placebo que permaneceram no período duplo-cego após três semanas receberam risperidona. As comparações estatísticas de 12 semanas incluíram apenas aqueles pacientes randomizados destinados à risperidona ou ao haloperidol no início do estudo. Pacientes do grupo placebo que mudaram para risperidona não foram incluídos nesta análise. Dois estudos foram executados para avaliar a eficácia e a segurança da risperidona em combinação com estabilizadores de humor (lítio ou valproato; e lítio, valproato e carbamazepina) *versus* placebo em combinação com estabilizadores de humor no tratamento de pacientes com episódios de mania do transtorno bipolar. O estudo também incluiu um braço de haloperidol apenas como uma referência interna para avaliar a validade do desenho e para facilitar a interpretação correta dos resultados dos estudos. Ambos os estudos incluíram uma fase duplo-cega de 3 semanas, seguida por uma fase aberta, não controlada, de dez semanas.

Todos os estudos clínicos foram conduzidos em pacientes que tiveram transtorno bipolar I de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV). Os estudos RIS-INT-69 e RIS-USA-239 incluíram apenas pacientes com episódios de mania. Os estudos RIS-IND-2, RIS-USA-102 e RIS-INT-46 também incluíram pacientes com episódios mistos, ou seja, episódios de mania com sintomas concomitantes de depressão maior por ao menos sete dias. Em todos os estudos clínicos, a risperidona foi administrada em uma faixa de dose flexível de 1 a 6 mg.

Transtornos do comportamento em pacientes com demência

A risperidona demonstrou sua segurança e eficácia no tratamento de um ou mais Sintomas Comportamentais e Psicológicos de Demência (BPSD) em três estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes idosos com demência. A análise agrupada da eficácia destes estudos representa dados de 1.150 pacientes idosos internados em instituição (722 tratados com risperidona). Dados de segurança de longo prazo (até 12 meses) com risperidona em pacientes idosos com demência também estão disponíveis. A população em cada um destes estudos era de pacientes que estavam internados em uma casa de repouso ou hospital e apresentavam distúrbios comportamentais que foram pelo menos problemas moderados para os cuidadores ou perigosos para eles próprios.

Os estudos incluíram pacientes com uma ampla faixa de BPSD, baseado na pontuação total na BEHAVE-AD; o estudo RIS-AUS-5 especificamente considerou pacientes exibindo comportamento agressivo, baseado em uma pontuação mínima de agressão total na subescala do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os pacientes foram recrutados de um espectro completo de gravidade de demência e debilitação cognitiva e apresentavam demência de Alzheimer, demência vascular ou diagnóstico misto de acordo com os critérios do DSM-IV. Pacientes com demências de Lewy-body foram excluídos do RIS-AUS-5. Pacientes com outras demências ou outras condições neurológicas, as quais diminuem as funções cognitivas, foram excluídos de todos os estudos, assim como pacientes com outros distúrbios psicológicos.

Nos estudos controlados de fase 3, a eficácia foi avaliada por meio da BEHAVE-AD e CMAI para avaliar a gravidade e a frequência dos sintomas, respectivamente. A relevância das mudanças na escala de comportamento foi avaliada usando a escala CGI. Dois estudos adicionais, controlados por placebo, duplo-cegos, foram conduzidos em um subgrupo de pacientes com BPSD, no caso, pacientes com psicose na Doença de Alzheimer.

Autismo em crianças e adolescentes

A evidência de eficácia de risperidona oral em crianças e adolescentes diagnosticadas com autismo, conforme definido pelos critérios DSM-IV, foi baseada principalmente em dois estudos duplo-cego, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em crianças e adolescentes com autismo ou outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Um dos estudos era randomizado, duplo-cego, com grupo-paralelo, dose flexível, com duração de 8 semanas, de segurança e eficácia de risperidona em crianças e adolescentes (com idade de 5 a 17 anos e 2 meses) com autismo. O estudo foi conduzido por uma rede de unidades de pesquisa de psicofarmacologia pediátrica e patrocinado pelo Instituto Nacional de Doenças Mentais. Outro estudo era duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, controlado por placebo, dose flexível, de 8 semanas, de segurança e eficácia da risperidona em crianças com idade entre 5 a 12 anos com autismo ou outros TIDs. A variável primária de eficácia em ambos estudos foi a mudança frente a linha de base no desfecho final na subescala de irritabilidade da ABC, como preenchida pelo pai ou cuidador sob orientação de um clínico. A resposta CGI-C foi uma variável coprimária ou secundária de eficácia nestes estudos.

Os estudos demonstraram que a risperidona, a uma dose oral mediana modal de 2,0 mg/dia, melhora significativamente os sintomas de autismo em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos. A melhora foi observada na semana 2 e foi mantida nas semanas 4, 6 e 8. Os resultados do estudo indicaram que uma dose oral mediana modal de 0,04 mg/kg/dia de risperidona melhora significativamente os sintomas de autismo ou outros TIDs em crianças com idade de 5 a 12 anos.

Uma melhora clinicamente significativa com risperidona foi observada nas subescalas ABC que correspondem aos sintomas do autismo, incluindo os sintomas principais de prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação, comportamentos repetitivos e esteriotipados, interesses e atividades associadas aos sintomas de hiperatividade, falta de atenção, agressividade para com os outros e consigo mesmo, e acessos de raiva. A eficácia foi observada independente dos subgrupos demográficos (idade/raça/sexo), presença/ausência de sonolência como um evento adverso, ou quociente de inteligência. A risperidona oral foi significativamente superior ao placebo para reduzir irritabilidade e melhorou significativamente os sintomas de autismo, conforme demonstrado por alterações nas diferenças dos quadrados mínimos da linha de base para todas as subescalas ABC (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade). Os resultados clínicos mensurados pela CGI-C confirmam que as alterações na ABC (mensuradas pelos pais ou cuidador) são clinicamente relevantes e a porcentagem de pacientes que foram responsivos à CGI-C ("muita melhora" ou "extrema melhora") foi significativa com a risperidona – aproximadamente mais 64,0% e 32,4% (subgrupo autismo) pacientes foram CGI-C responsivos com risperidona do que com placebo. Aproximadamente mais 40,1% e 26,1% (subgrupo autismo) pacientes foram ABC responsivos com risperidona do que com o placebo (diminuição ou melhora ≥ 50% da linha de base em pelo menos 2 subescalas ABC e nenhuma ABC demonstrou aumento ou piora ≥ 10%).

Referências bibliográficas:

1. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. *Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia*. Psychopharmacol Bull. 1992; 28 (2): 213.

Fls 9192
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

2. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. *A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients.* J Clin Psychopharmacol. 1993 Feb; 13 (1): 25-40. Erratum in: J Clin Psychopharmacol 1993 Apr; 13 (2): 149.
3. Marder SR, Meibach RC. *Risperidone in the Treatment of Schizophrenia.* Am J Psychiatry 1994; 151 (6): 825-835.
4. Peuskens J. *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multicentre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol.* Risperidone Study Group. Br J Psychiatry. 1995; 166: 712 – 726. [discussion 727-733].
5. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials.* J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538 – 546.
6. Csernansky J, Mahmoud et al. *A Comparison of Risperidone vs Haloperidol for the Prevention of Relapse in patients with Schizophrenia.* N Engl J Med. Jan 2002; 346 (1): 16-22.
7. Sachs, Grossman, Ghaemi, Okamoto, Bowden. *Combination of a mood stabilizer with RIS or HAL for treatment of acute mania: a double blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety.* Am J Psychiatry 2002, 159: 1146-1154.
8. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens, M, Grossman F. *Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Psychiatry. 2004 Jun; 161 (6): 1057-65.
9. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. *An open-label extension trial of risperidone monotherapy in the treatment of bipolar I disorder.* Br J Psychiatry. 2005 Sep; 187: 229-234.
10. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. *Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial.* Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan; 15 (1): 75-84.
11. Brodaty H., Grossman F., Ames D., Snowdon J., Woodward M., Kirwan J., Clarnette R., Lee E., Lyons B. *A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia.* J Clin Psychiatry. 2003; 64 (2): 134-143.
12. Katz IR, Napolitano J, Jeste D, Mintzer J, Clyde C., Brecher M. *Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial.* Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999; 60 (2): 107-115.
13. De Deyn PP, Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S., Lawlor BA. *A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia.* Neurology. 1999; 53 (5): 946-955.
14. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. *(Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network): A double-blind, placebo-controlled trial of risperidone in children with autistic disorder.* N Engl J Med 2002; 347: 314–321.
15. Sarah Shea; Atilla Turgay, Alan Carroll, Miklos Schulz, Herbert Orlik, Isabel Smith, and Fiona Dunbar. PEDIATRICS Vol. 114 No. 5 November 2004. *Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children with Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Mecanismo de ação
A risperidona é um antagonista monoaminérgico seletivo, com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_2 e dopaminérgicos D_2. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H1 e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D_2 potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos.
O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia.

Farmacocinética
Absorção
A risperidona é completamente absorvida após administração oral, alcançando um pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A absorção não é alterada pela alimentação, e, portanto, a risperidona pode ser ingerida durante as refeições ou não.
Distribuição
A risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 L/kg. No plasma, a risperidona se liga à albumina e à $alfa_1$ glicoproteína ácida. A ligação da risperidona à proteína plasmática é de 88% e 77% para a 9-hidróxi-risperidona.
Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona mais 9-hidróxi-risperidona representam 35-45% da dose. O restante são metabólitos inativos.
Metabolismo
A risperidona é metabolizada pela CYP2D6 em 9-hidróxi-risperidona, que apresenta uma atividade farmacológica similar à risperidona. A fração antipsicótica ativa é assim formada pela risperidona e pela 9-hidróxi-risperidona juntas. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação.
Eliminação
Após administração oral a pacientes psicóticos, a risperidona é eliminada com uma meia-vida de 3 horas. A meia-vida de eliminação da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas.
Proporcionalidade de dose
O estado de equilíbrio é alcançado em um dia na maioria dos pacientes. O estado de equilíbrio é alcançado em 4-5 dias para a 9-hidróxi-risperidona.
As concentrações plasmáticas de risperidona são proporcionais à dose, dentro da faixa terapêutica.
Populações especiais
Pacientes pediátricos
A farmacocinética da risperidona, da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa em crianças é similar àquela em adultos.
Insuficiência renal e hepática
Um estudo com dose única mostrou concentrações plasmáticas ativas mais altas e uma diminuição na depuração plasmática da fração antipsicótica ativa de 30% em idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em pacientes com insuficiência hepática, mas a média da fração livre de risperidona no plasma aumentou em cerca de 35%.
Dados pré-clínicos
Em estudos de toxicidade (sub)crônica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, efeitos dose-dependentes estavam presentes no trato genital de machos e fêmeas e na glândula mamária. Estes efeitos estavam relacionados com os níveis aumentados de prolactina sérica, resultantes da atividade da risperidona de bloqueio do receptor dopaminérgico D_2. Em um estudo de

Fls 9193
Proc. Nº 023/2023

toxicidade juvenil em ratos, observou-se o aumento na mortalidade dos filhotes e o atraso no desenvolvimento físico. Em um estudo de 40 semanas em cães jovens, a maturação sexual foi atrasada em cães jovens. O crescimento de ossos longos não foi afetado em uma dose semelhante à dose máxima para adolescentes humanos (6 mg/dia). Efeitos foram observados em uma dose 4 vezes (com base na AUC) ou 7 vezes (com base em mg/m^2) a dose máxima em adolescentes humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Pacientes idosos com demência

- Mortalidade geral

Pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado com placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona. Em estudos clínicos de risperidona controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com risperidona comparado com 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos).

- Uso concomitante de furosemida

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média de 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média de 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos.

O mecanismo fisiopatológico não foi identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e benefícios desta combinação antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

- Eventos adversos vasculares cerebrais

Estudos clínicos controlados por placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes tratados com risperidona comparado aos que receberam placebo (idade média de 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos).

Hipotensão ortostática

Devido à atividade de bloqueio alfa-adrenérgico da risperidona, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de adequação posológica. Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral), e a dose deve ser adaptada gradualmente, como recomendado. A dose deve ser reduzida em caso de hipotensão.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo risperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação deste medicamento ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1×10^9/L) devem descontinuar este medicamento e ter as contagens de leucócitos acompanhadas até sua recuperação.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para tromboembolismo venoso, todos os possíveis fatores de risco para tromboembolismo venoso devem ser identificados antes e durante o tratamento com este medicamento e medidas preventivas devem ser tomadas.

Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dopaminérgicas foram associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. No entanto, foi descrito que o aparecimento de sintomas extrapiramidais representa um fator de risco no desenvolvimento de discinesia tardia. Risperidona tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, este medicamento deve apresentar um risco menor do que os neurolépticos clássicos na indução de discinesia tardia. Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em pacientes tratados com este medicamento, a descontinuação do medicamento deve ser considerada.

Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

É necessário ter precaução com pacientes que recebam simultaneamente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e risperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos os tratamentos deve ser considerada (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Síndrome Neuroléptica Maligna

A ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e elevação dos níveis de creatina fosfoquinase sérica, foi relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo risperidona, devem ser interrompidos.

Doença de Parkinson e Demência de Corpos de Lewy

O risco-benefício deve ser avaliado pelo médico ao prescrever antipsicóticos, incluindo este medicamento, para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais.

Hiperglicemia e *diabetes mellitus*

Hiperglicemia, *diabetes mellitus* e exacerbação de diabetes pré-existente têm sido relatadas durante o tratamento com risperidona. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco

Fls 9194
prati donaduzzi
Ass

pré-existente para *diabetes mellitus* em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do *diabetes mellitus* na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo este medicamento, deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e *diabetes mellitus*.

Ganho de peso

Um aumento significativo de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento do aumento de peso durante o uso deste medicamento.

Intervalo QT

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever este medicamento em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome do intervalo QT prolongado congênita e em uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Priapismo

Há relatos de priapismos induzidos por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com risperidona durante a vigilância pós-comercialização.

Regulação da temperatura corporal

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever este medicamento a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo, a realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

Efeito antiemético

Nos estudos pré-clínicos com a risperidona, foi observado efeito antiemético. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Convulsões

Como ocorre com outros antipsicóticos, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo risperidona.

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmicas durante e após a cirurgia. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa 1 previamente à cirurgia de catarata não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico.

Gravidez (categoria C)

A segurança de risperidona para uso durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. O risco de malformações congênitas com risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição a antipsicóticos (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição intra uterina à risperidona e as malformações congênitas. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona sobre a reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo risperidona) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

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

Lactação

Em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Assim, mulheres recebendo este medicamento não devem amamentar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Este medicamento pode interferir com as atividades que exigem uma boa vigilância. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à farmacodinâmica

- Medicamentos com ação central e álcool

Devido a seus efeitos primários sobre o SNC, este medicamento deve ser administrado com cautela em associação com outros medicamentos com ação central ou álcool.

- A levodopa e agonistas dopaminérgicos

Este medicamento pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

- Psicoestimulantes

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com a risperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou ambos os tratamentos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Medicamentos com efeito hipotensor

Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo.

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Recomenda-se cuidado ao prescrever este medicamento com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

Interações relacionadas à farmacocinética

Interação com alimentos

Os alimentos não afetam a absorção deste medicamento.

Fls. 9195
prati donaduzzi
023/2023
Ass.

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYPD26 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona.

- Inibidores potentes da CYP2D6

A administração concomitante deste medicamento e de um inibidor potente da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor potente da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor potente da CYP2D6, especialmente em doses altas, forem iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento.

- Inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante deste medicamento e de um inibidor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor potente da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de risperidona.

- Indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante deste medicamento e de um indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento.

- Medicamentos com alta ligação às proteínas

Quando este medicamento é tomado junto a medicamentos com alto índice de ligação proteica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevantes em nenhum deles. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses.

- População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados destes estudos para os pacientes pediátricos é desconhecida.

- Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona

- Antibacterianos

A eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Inibidores da colinesterase

A galantamina e a donepezila, ambas substratos de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Antiepiléticos

A carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de risperidona.

O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica.

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significante na farmacocinética do valproato ou do topiramato.

- Antifúngicos

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70%, com doses de risperidona de 2mg/dia a 8 mg/dia.

O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona.

- Antipsicóticos

Os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

O aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol.

- Antivirais

Inibidores de protease: não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

- Betabloqueadores

Alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

- Bloqueadores de canal de cálcio:

O verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Glicosídeos digitálicos

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

- Diuréticos

Furosemida: veja no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante com furosemida.

- Medicamentos gastrintestinais

Antagonistas de receptor H2: a cimetidina e a ranitidina, ambas inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa.

- Lítio

A risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

- Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina

A fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa.

A paroxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas, em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não aquelas da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

Fls 9196
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

A sertralina, um inibidor fraco de CYPD26 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas com alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

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.
Risperidona 1 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, branco a levemente amarelado.
Risperidona 2 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, de coloração laranja.
Risperidona 3 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, de coloração 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
- Esquizofrenia
Adultos
Este medicamento pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.
A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.
Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.
Um benzodiazepínico pode ser associado a este medicamento quando uma sedação adicional for necessária.
Populações especiais
Idosos (65 anos ou mais)
A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.
Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)
Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.
Não existem estudos sobre o uso de risperidona em crianças menores de 13 anos de idade.

Transferência de outros antipsicóticos para risperidona
Quando medicamente apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com este medicamento é iniciada. Se for também medicamente apropriado, iniciar a terapia com este medicamento no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos "depot". A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada.
- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer
A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente.
- Transtorno do humor bipolar: mania
Adultos
Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.
Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.
Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente.
Populações especiais
Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)
Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.
Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.
Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado constantemente.
Não existem estudos sobre risperidona no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade.
- Autismo
Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)
A dose deste medicamento deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente. O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.
No Dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14° dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg.
Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

Fls 9197
Proc. Nº 023/2023
pratí donaduzzi

Doses de risperidona em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1-3	Dias 4-14+	Incrementos quando for necessário aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg – 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg – 2,5 mg*

* pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.
Este medicamento pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se.
Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.
Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

- Insuficiência renal ou hepática

Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais.
Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona.
Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Este medicamento deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança da risperidona foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses da risperidona para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos em adultos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. Desses 9.803 pacientes, 2.687 eram pacientes que receberam a risperidona durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com a risperidona variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplo-cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 3 anos).
A maioria de todas as reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥ 1% de pacientes adultos tratados com risperidona em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1.**

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona ≤ 8 mg/dia (N=853)** %	**Risperidona > 8-16 mg/dia (N=198)** %	**Placebo (N=687)** %
Infecções e infestações			
Nasofaringite	2,1	4,0	1,7
Infecção do trato respiratório superior	1,5	2,5	1,5
Sinusite	0,7	1,5	0,6
Infecção do trato urinário	0,5	2,5	0,1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Anemia	0,1	1,0	0,1
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	0,1	1,0	0,1
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	16,2	25,3	13,2
Ansiedade	7,7	11,1	4,4
Nervosismo	0,5	1,0	0,1
Distúrbios do sistema nervoso			
Parkinsonismo*	19,3	17,2	7,9
Acatisia*	9,8	10,1	2,7
Sonolência	6,8	1,5	2,0
Tontura	6,3	3,5	3,9
Sedação	4,6	3,0	1,3
Tremor*	4,2	2,5	2,5
Distonia*	3,8	3,5	1,0
Letargia	2,6	0	1,3
Tontura postural	1,2	0	0,1
Discinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
Distúrbios oftalmológicos			
Visão turva	2,1	1,0	0,7
Distúrbios auditivos e do labirinto			
Dor de ouvido	0,1	1,0	0,3

Fls 9198
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

Distúrbios cardíacos			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
Distúrbios vasculares			
Hipotensão ortostática	1,3	0,5	0,1
Hipotensão	0,2	1,0	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Congestão nasal	2,0	6,1	1,3
Dispneia	0,8	2,0	0
Epistaxe	0,5	1,5	0,1
Congestão sinusal	0,5	1,0	0,6
Distúrbios gastrintestinais			
Náusea	6,4	4,0	2,6
Constipação	4,6	9,1	3,6
Dispepsia	4,3	6,1	2,6
Vômitos	3,9	4,5	3,8
Diarreia	2,3	0,5	1,9
Hipersecreção salivar	2,3	1,0	0,4
Boca seca	2,1	0	1,0
Desconforto abdominal	1,5	1,0	0,9
Dor abdominal	1,1	0,5	0,7
Desconforto estomacal	1,1	1,0	0,6
Dor abdominal superior	0,7	1,0	0,1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea	0,8	3,5	0,9
Pele seca	0,5	2,5	0,3
Caspa	0,2	1,0	0
Dermatite seborreica	0,2	1,0	0
Hiperqueratose	0	1,0	0,3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	2,5	1,0	1,6
Artralgia	1,5	2,5	0,6
Dor nas extremidades	1,2	1,0	2,2
Distúrbios renais e urinários			
Incontinência urinária	0,2	1,0	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Falha na ejaculação	0,4	1,0	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	2,3	1,0	1,0
Astenia	1,3	0,5	0,6
Pirexia	1,3	1,0	0,7
Dor torácica	0,8	1,5	0,4
Testes			
Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	0,4	1,5	0,1
Frequência cardíaca aumentada	0,2	1,5	0,1

* Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez em roda denteada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui acatisia e agitação. Distonia inclui distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes idosos com demência

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona em seis estudos duplo-cegos, controlados por placebo de 4 a 12 semanas são apresentadas na **Tabela 2**. A **Tabela 2** inclui apenas as reações adversas que não estão mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema/órgão Reação adversa	Risperidona (N=1.009) %	Placebo (N=712) %
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	12,9	10,3
Pneumonia	3,1	2,4
Celulite	1,1	1,3
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Diminuição do apetite	2,3	1,4
Distúrbios psiquiátricos		
Estado confusional	2,7	0,1
Distúrbios do sistema nervoso		
Letargia	7,6	2,2
Ataque isquêmico transitório	1,6	0,6
Nível deprimido de consciência	1,3	0,3

Fls 9199
prati donaduzzi
Proc nº 023/2023
ASS

Hipersalivação	1,3	0
Acidente vascular cerebral	1,1	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Conjuntivite	2,7	1,1
Distúrbios vasculares		
Hipotensão	2,2	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	4,6	3,1
Rinorreia	1,5	0,8
Distúrbios gastrintestinais		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Eritema	4,0	4,6
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Postura anormal	1,8	0,8
Inchaço articular	1,5	0,3
Distúrbios gerais		
Edema periférico	7,7	3,9
Febre	4,0	1,8
Distúrbio de marcha	3,5	1,5
Edema depressível	1,5	0,3
Testes		
Aumento da temperatura corpórea	2,6	0,8

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona em oito estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 3**. A **Tabela 3** inclui apenas as reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas em frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Tabela 3. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas com frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona ≤ 3 mg/dia** **(N=344)** **%**	**Risperidona > 3-6 mg/dia** **(N=95)** **%**	**Placebo** **(N=349)** **%**
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior	5,2	2,1	3,4
Rinite	3,5	1,1	3,2
Gripe	1,7	0	1,7
Distúrbios nutricionais e do metabolismo			
Apetite aumentado	17,2	3,2	7,2
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia de manutenção	1,7	0	0,9
Apatia	0,9	1,1	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Sonolência	26,5	15,8	7,7
Cefaleia	22,4	21,1	14,9
Sedação	20,1	14,7	4,0
Tontura	8,1	13,7	2,3
Tremores	6,1	8,4	1,1
Hipersalivação	4,9	2,1	1,1
Disartria	1,5	1,1	0
Distúrbio de atenção	0,9	1,1	0,6
Distúrbio de equilíbrio	0,9	1,1	0
Hipersonia	0,6	1,1	0,9
Distúrbios cardíacos			
Palpitações	0,6	2,1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse	8,7	3,2	6,6
Rinorreia	4,9	2,1	3,4
Epistaxe	3,8	4,2	1,7
Dor faringolaringeana	3,8	2,1	1,7
Congestão pulmonar	0,3	1,1	0,3
Distúrbios gastrintestinais			
Vômitos	13,7	8,4	9,2
Dor abdominal superior	8,4	6,3	4,6
Diarreia	6,7	2,1	6,0
Hipersecreção salivar	3,5	6,3	0,9
Desconforto estomacal	2,9	0	1,4

Fls 9200
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

Dor abdominal	2,3	2,1	0,6
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	1,2	0	0
Acne	0,9	1,1	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	1,2	1,1	0,9
Dor no pescoço	0,3	1,1	0,3
Distúrbios renais e urinários			
Enurese	6,4	1,1	5,2
Incontinência urinária	2,0	0	1,4
Polaciúria	1,5	1,1	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Galactorreia	0,6	2,1	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	19,2	18,9	4,9
Pirexia	8,4	3,2	6,3
Sensação anormal	1,2	0	0
Letargia	0,9	1,1	0
Desconforto torácico	0,3	1,1	0
Testes			
Aumento do peso	4,9	2,1	0,9
Prolactina sanguínea aumentada	3,8	0	0,3

Outros dados de estudos clínicos

A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Este subitem inclui reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona em estudos clínicos, por ≥ 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos), as quais são mostradas na **Tabela 4.**

Tabela 4. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por ≥ 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Distúrbios psiquiátricos Agitação, insônia*
Distúrbios do sistema nervoso Acatisia*, discinesia*, distonia*, parkinsonismo*
Distúrbios vasculares Hipertensão
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Dor musculoesquelética
Distúrbios gerais e condições no local de administração Marcha anormal, edema*, dor
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento Queda

*Insônia inclui: insônia inicial, insônia média; Acatisia inclui: hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; Discinesia inclui: atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; Distonia inclui: blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo;
Parkinsonismo inclui: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabelar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; Edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos) são mostradas na **Tabela 5.**

Tabela 5. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Infecções e infestações Acarodermatite, bronquite, cistite, infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, onicomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral
Distúrbios do sangue e sistema linfático Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos
Distúrbios endócrinos Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia
Distúrbios metabólicos e nutricionais Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso
Distúrbios psiquiátricos Embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono

Fls 9201
prati donaduzzi
023/2023
ASS

Distúrbios do sistema nervoso Distúrbio vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, coma diabético, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos **Distúrbios oftalmológicos** Olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular **Distúrbios do ouvido e labirinto** Tinido, vertigem **Distúrbios cardíacos** Bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal **Distúrbios vasculares** Rubor **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino** Disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado **Distúrbios gastrintestinais** Queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente **Distúrbios hepatobiliares** Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** Eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele **Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo** Rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise **Distúrbios renais e urinários** Disúria **Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas** Amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal **Distúrbios gerais e condições no local de administração** Redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede **Lesões, envenenamento e complicações do procedimento** Dor do procedimento

*Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal; Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na **Tabela 6.**

Tabela 6. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Distúrbios do sistema imunológico Reação anafilática **Distúrbios metabólicos e nutricionais** Hiperinsulinemia **Distúrbios psiquiátricos** Anorgasmia **Distúrbios do sistema nervoso** Instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna **Distúrbios oftalmológicos** Distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia **Distúrbios cardíacos** Síndrome da taquicardia postural ortostática **Distúrbios gastrintestinais** Obstrução intestinal **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** Erupção medicamentosa, urticária **Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas** Desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação **Distúrbios gerais e condições no local de administração** Endurecimento

Reações adversas geralmente observadas em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – transtorno autista

A **Tabela 7** apresenta as reações adversas relatadas em 5% ou mais dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona para irritabilidade associada ao transtorno autista em dois estudos de 8 semanas, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de 6 semanas, duplo-cego, controlados por placebo.

Tabela 7. Reações adversas em ≥ 5% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona (e maior do que placebo) para irritabilidade associada ao transtorno autista em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo

	Porcentagem dos pacientes que relataram reação	
Classe de sistema/órgão	**Risperidona 0,5 – 4,0 mg/dia (N=107)**	**Placebo (N=115)**
Distúrbio gastrintestinal		
Vômito	20	17
Constipação	17	6
Boca seca	10	4

Fls 9202
prati donaduzzi
Proc. Nº 023/2023
ASS

Náusea	8	5
Hipersecreção salivar	7	1
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga	31	9
Pirexia	16	13
Sede	7	4
Infecções e infestações		
Nasofaringite	19	9
Rinite	9	7
Infecção do trato respiratório superior	8	3
Investigações		
Aumento de peso	8	2
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Aumento de apetite	44	15
Distúrbios do sistema nervoso		
Sedação	63	15
Incontinência salivar	12	4
Cefaleia	12	10
Tremor	8	1
Tontura	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Distúrbios renal e urinário		
Enurese	16	10
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino		
Tosse	17	12
Rinorreia	12	10
Congestão nasal	10	4
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea	8	5

* Parkinsonismo inclui rigidez musculoesquelética, distúrbio extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez em roda denteada e tensão muscular.

Dados pós-comercialização

Os eventos adversos primeiramente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir.

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, trombocitopenia;
Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético;
Distúrbios metabólicos e nutricionais: *diabetes mellitus*, cetoacidose diabética, hipoglicemia, intoxicação por água;
Distúrbios psiquiátricos: catatonia, mania, sonambulismo, transtorno alimentar relacionado ao sono;
Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia;
Distúrbios oftalmológicos: síndrome de íris flácida (intraoperatória);
Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial;
Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono;
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite; íleo;
Distúrbios hepatobiliares: icterícia;
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica;
Distúrbios renais e urinários: retenção urinária;
Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal;
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo;
Distúrbios gerais: hipotermia.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Em situações de superdose, prolongamento do intervalo QT e convulsões foram relatados. *Torsade de Pointes* foi relatado em associação a superdosagem associada de paroxetina e risperidona oral. Em caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada.

Tratamento

Estabelecer e manter a via aérea livre, e garantir uma boa ventilação com oxigenação adequada. Administração de carvão ativado com laxantes devem ser consideradas. Monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização com ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias.

Não existe antídoto específico contra a risperidona. Assim, medidas de suporte devem ser instituídas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como infusão de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais severos, anticolinérgicos devem ser administrados. A monitorização deve durar até que o paciente se recupere.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0269

Fls 9203
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

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	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
31/08/2020	2942119/20-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
23/10/2018	1023323/18-7	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 9204
Proc. Nº 02/2023
Ass

Fls 9205
Proc. Nº 023/2023
Ass.

prati donaduzzi

Risperidona

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

1 mg, 2 mg e 3 mg

Fls 9206
prati donaduzzi
Ass

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
risperidona
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 1 mg, 2 mg ou 3 mg em embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 1 mg contém:
risperidona..... 1 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:
risperidona..... 2 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 3 mg contém:
risperidona..... 3 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: povidona, lactose monoidratada, talco, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo:
- a primeira manifestação da psicose;
- exacerbações esquizofrênicas agudas;
- psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes;
- alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimentos de culpa, ansiedade);
- tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos.

Este medicamento é indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I.
Este medicamento é indicado, por até 12 semanas, para o tratamento de transtornos de agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer moderada a grave.
Este medicamento também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Esquizofrenia
A evidência de eficácia de curto prazo com risperidona oral no tratamento de esquizofrenia é proveniente de 3 estudos clínicos duplo-cegos, comparados com ativo, que no total envolveram mais de 2.200 pacientes com esquizofrenia. Dois dos 3 estudos também tiveram um braço placebo. A eficácia da risperidona oral no tratamento de manutenção da esquizofrenia foi demonstrada em 2 estudos duplo-cegos, comparados com ativo: 1 estudo com uma duração de 12 meses e 1 estudo com uma duração de 1 a 2 anos. Para estabelecer a segurança e a eficácia do tratamento com risperidona oral em um regime de dose única diária, 3 estudos duplo-cegos foram conduzidos. Um destes 3 estudos incluiu um braço placebo. Um total de 815 pacientes nestes estudos foram tratados com risperidona, dos quais 328 receberam um regime posológico de duas doses diárias e 487 um regime posológico de uma dose diária. Ambos os estudos de curta e longa duração, e os estudos de regime posológico de dose única diária, incluíram pacientes adultos com um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o critério do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Um estudo aberto de 12 semanas foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade da risperidona oral em pacientes idosos com idade de 65 anos ou mais com um diagnóstico DSM de esquizofrenia. Os estudos mencionados anteriormente utilizaram diversos instrumentos para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos, incluindo a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) e Gravidade (CGI-S), e a Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS).
Transtorno bipolar I

Fls 9207
prati donaduzzi
P 023/2023
Ass

A evidência da eficácia e segurança da risperidona em monoterapia no tratamento da mania do transtorno bipolar I é baseada nos resultados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Dois destes estudos foram estudos de 3 semanas de duração e avaliaram a eficácia e segurança da risperidona *versus* placebo. Todos os pacientes que completaram estes estudos puderam entrar em um estudo de extensão, aberto, de 9 semanas. Um estudo teve um período de tratamento duplo-cego de 3 semanas (risperidona, haloperidol ou placebo), seguido por um período de manutenção de 9 semanas, com tratamento tanto duplo-cego (risperidona ou haloperidol) quanto aberto (risperidona). Um braço de haloperidol foi incluído como uma referência interna em ambos os períodos: a fase aguda de três semanas e o período de manutenção consecutivo de nove semanas. O desenho do estudo RIS-INT-69 para estabelecer a manutenção do efeito seguiu de maneira próxima o desenho que consistiu em uma comparação direta dos braços de tratamento ativo (produto teste e comparador ativo) cobrindo um período de 12 semanas. Os pacientes do grupo placebo que permaneceram no período duplo-cego após três semanas receberam risperidona. As comparações estatísticas de 12 semanas incluíram apenas aqueles pacientes randomizados destinados à risperidona ou ao haloperidol no início do estudo. Pacientes do grupo placebo que mudaram para risperidona não foram incluídos nesta análise. Dois estudos foram executados para avaliar a eficácia e a segurança da risperidona em combinação com estabilizadores de humor (lítio ou valproato; e lítio, valproato e carbamazepina) *versus* placebo em combinação com estabilizadores de humor no tratamento de pacientes com episódios de mania do transtorno bipolar. O estudo também incluiu um braço de haloperidol apenas como uma referência interna para avaliar a validade do desenho e para facilitar a interpretação correta dos resultados dos estudos. Ambos os estudos incluíram uma fase duplo-cega de 3 semanas, seguida por uma fase aberta, não controlada, de dez semanas.

Todos os estudos clínicos foram conduzidos em pacientes que tiveram transtorno bipolar I de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV). Os estudos RIS-INT-69 e RIS-USA-239 incluíram apenas pacientes com episódios de mania. Os estudos RIS-IND-2, RIS-USA-102 e RIS-INT-46 também incluíram pacientes com episódios mistos, ou seja, episódios de mania com sintomas concomitantes de depressão maior por ao menos sete dias. Em todos os estudos clínicos, a risperidona foi administrada em uma faixa de dose flexível de 1 a 6 mg.

Transtornos do comportamento em pacientes com demência

A risperidona demonstrou sua segurança e eficácia no tratamento de um ou mais Sintomas Comportamentais e Psicológicos de Demência (BPSD) em três estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes idosos com demência. A análise agrupada da eficácia destes estudos representa dados de 1.150 pacientes idosos internados em instituição (722 tratados com risperidona). Dados de segurança de longo prazo (até 12 meses) com risperidona em pacientes idosos com demência também estão disponíveis. A população em cada um destes estudos era de pacientes que estavam internados em uma casa de repouso ou hospital e apresentavam distúrbios comportamentais que foram pelo menos problemas moderados para os cuidadores ou perigosos para eles próprios.

Os estudos incluíram pacientes com uma ampla faixa de BPSD, baseado na pontuação total na BEHAVE-AD; o estudo RIS-AUS-5 especificamente considerou pacientes exibindo comportamento agressivo, baseado em uma pontuação mínima de agressão total na subescala do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os pacientes foram recrutados de um espectro completo de gravidade de demência e debilitação cognitiva e apresentavam demência de Alzheimer, demência vascular ou diagnóstico misto de acordo com os critérios do DSM-IV. Pacientes com demências de Lewy-body foram excluídos do RIS-AUS-5. Pacientes com outras demências ou outras condições neurológicas, as quais diminuem as funções cognitivas, foram excluídos de todos os estudos, assim como pacientes com outros distúrbios psicológicos.

Nos estudos controlados de fase 3, a eficácia foi avaliada por meio da BEHAVE-AD e CMAI para avaliar a gravidade e a frequência dos sintomas, respectivamente. A relevância das mudanças na escala de comportamento foi avaliada usando a escala CGI. Dois estudos adicionais, controlados por placebo, duplo-cegos, foram conduzidos em um subgrupo de pacientes com BPSD, no caso, pacientes com psicose na Doença de Alzheimer.

Autismo em crianças e adolescentes

A evidência de eficácia de risperidona oral em crianças e adolescentes diagnosticadas com autismo, conforme definido pelos critérios DSM-IV, foi baseada principalmente em dois estudos duplo-cego, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em crianças e adolescentes com autismo ou outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Um dos estudos era randomizado, duplo-cego, com grupo-paralelo, dose flexível, com duração de 8 semanas, de segurança e eficácia de risperidona em crianças e adolescentes (com idade de 5 a 17 anos e 2 meses) com autismo. O estudo foi conduzido por uma rede de unidades de pesquisa de psicofarmacologia pediátrica e patrocinado pelo Instituto Nacional de Doenças Mentais. Outro estudo era duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, controlado por placebo, dose flexível, de 8 semanas, de segurança e eficácia da risperidona em crianças com idade entre 5 a 12 anos com autismo ou outros TIDs. A variável primária de eficácia em ambos estudos foi a mudança frente a linha de base no desfecho final na subescala de irritabilidade da ABC, como preenchida pelo pai ou cuidador sob orientação de um clínico. A resposta CGI-C foi uma variável coprimária ou secundária de eficácia nestes estudos.

Os estudos demonstraram que a risperidona, a uma dose oral mediana modal de 2,0 mg/dia, melhora significativamente os sintomas de autismo em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos. A melhora foi observada na semana 2 e foi mantida nas semanas 4, 6 e 8. Os resultados do estudo indicaram que uma dose oral mediana modal de 0,04 mg/kg/dia de risperidona melhora significativamente os sintomas de autismo ou outros TIDs em crianças com idade de 5 a 12 anos.

Uma melhora clinicamente significativa com risperidona foi observada nas subescalas ABC que correspondem aos sintomas do autismo, incluindo os sintomas principais de prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação, comportamentos repetitivos e esteriotipados, interesses e atividades associadas aos sintomas de hiperatividade, falta de atenção, agressividade para com os outros e consigo mesmo, e acessos de raiva. A eficácia foi observada independente dos subgrupos demográficos (idade/raça/sexo), presença/ausência de sonolência como um evento adverso, ou quociente de inteligência. A risperidona oral foi significativamente superior ao placebo para reduzir irritabilidade e melhorou significativamente os sintomas de autismo, conforme demonstrado por alterações nas diferenças dos quadrados mínimos da linha de base para todas as subescalas ABC (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade). Os resultados clínicos mensurados pela CGI-C confirmam que as alterações na ABC (mensuradas pelos pais ou cuidador) são clinicamente relevantes e a porcentagem de pacientes que foram responsivos à CGI-C ("muita melhora" ou "extrema melhora") foi significativa com a risperidona – aproximadamente mais 64,0% e 32,4% (subgrupo autismo) pacientes foram CGI-C responsivos com risperidona do que com placebo. Aproximadamente mais 40,1% e 26,1% (subgrupo autismo) pacientes foram ABC responsivos com risperidona do que com o placebo (diminuição ou melhora ≥ 50% da linha de base em pelo menos 2 subescalas ABC e nenhuma ABC demonstrou aumento ou piora ≥ 10%).

Referências bibliográficas:

1. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. *Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia.* Psychopharmacol Bull. 1992; 28 (2): 213.

Fls 9208
prati donaduzzi
023/2023
Ass

2. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. *A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients*. J Clin Psychopharmacol. 1993 Feb; 13 (1): 25-40. Erratum in: J Clin Psychopharmacol 1993 Apr; 13 (2): 149.
3. Marder SR, Meibach RC. *Risperidone in the Treatment of Schizophrenia*. Am J Psychiatry 1994; 151 (6): 825-835.
4. Peuskens J. *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multicentre, double-blind, parallelgroup study versus haloperidol*. Risperidone Study Group. Br J Psychiatry. 1995; 166: 712 – 726. [discussion 727-733].
5. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials*. J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538 – 546.
6. Csernansky J, Mahmoud et al. *A Comparison of Risperidone vs Haloperidol for the Prevention of Relapse in patients with Schizophrenia*. N Engl J Med. Jan 2002; 346 (1): 16-22.
7. Sachs, Grossman, Ghaemi, Okamoto, Bowden. *Combination of a mood stabilizer with RIS or HAL for treatment of acute mania: a double blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety*. Am J Psychiatry 2002, 159: 1146-1154.
8. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens, M, Grossman F. *Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry. 2004 Jun; 161 (6): 1057-65.
9. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. *An open-label extension trial of risperidone monotherapy in the treatment of bipolar I disorder*. Br J Psychiatry. 2005 Sep; 187: 229-234.
10. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. *Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan; 15 (1): 75-84.
11. Brodaty H., Grossman F., Ames D., Snowdon J., Woodward M., Kirwan J., Clarnette R., Lee E., Lyons B. *A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia*. J Clin Psychiatry. 2003; 64 (2): 134-143.
12. Katz IR, Napolitano J, Jeste D, Mintzer J, Clyde C., Brecher M. *Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial*. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999; 60 (2): 107-115.
13. De Deyn PP, Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S., Lawlor BA. *A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia*. Neurology. 1999; 53 (5): 946-955.
14. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. *(Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network): A double-blind, placebo-controlled trial of risperidone in children with autistic disorder*. N Engl J Med 2002; 347: 314–321.
15. Sarah Shea; Atilla Turgay, Alan Carroll, Miklos Schulz, Herbert Orlik, Isabel Smith, and Fiona Dunbar. PEDIATRICS Vol. 114 No. 5 November 2004. *Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children with Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

A risperidona é um antagonista monoaminérgico seletivo, com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_2 e dopaminérgicos D_2. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H1 e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D_2 potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos.
O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia.

Farmacocinética

Absorção

A risperidona é completamente absorvida após administração oral, alcançando um pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A absorção não é alterada pela alimentação, e, portanto, a risperidona pode ser ingerida durante as refeições ou não.

Distribuição

A risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 L/kg. No plasma, a risperidona se liga à albumina e à $alfa_1$ glicoproteína ácida. A ligação da risperidona à proteína plasmática é de 88% e 77% para a 9-hidróxi-risperidona.
Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona mais 9-hidróxi-risperidona representam 35-45% da dose. O restante são metabólitos inativos.

Metabolismo

A risperidona é metabolizada pela CYP2D6 em 9-hidróxi-risperidona, que apresenta uma atividade farmacológica similar à risperidona. A fração antipsicótica ativa é assim formada pela risperidona e pela 9-hidróxi-risperidona juntas. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação.

Eliminação

Após administração oral a pacientes psicóticos, a risperidona é eliminada com uma meia-vida de 3 horas. A meia-vida de eliminação da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas.

Proporcionalidade de dose

O estado de equilíbrio é alcançado em um dia na maioria dos pacientes. O estado de equilíbrio é alcançado em 4-5 dias para a 9-hidróxi-risperidona.
As concentrações plasmáticas de risperidona são proporcionais à dose, dentro da faixa terapêutica.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A farmacocinética da risperidona, da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa em crianças é similar àquela em adultos.

Insuficiência renal e hepática

Um estudo com dose única mostrou concentrações plasmáticas ativas mais altas e uma diminuição na depuração plasmática da fração antipsicótica ativa de 30% em idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em pacientes com insuficiência hepática, mas a média da fração livre de risperidona no plasma aumentou em cerca de 35%.

Dados pré-clínicos

Em estudos de toxicidade (sub)crônica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, efeitos dose-dependentes estavam presentes no trato genital de machos e fêmeas e na glândula mamária. Estes efeitos estavam relacionados com os níveis aumentados de prolactina sérica, resultantes da atividade da risperidona de bloqueio do receptor dopaminérgico D_2. Em um estudo de

Fls 9209
prati donaduzzi
Proc. nº 023/2023
Ass.

toxicidade juvenil em ratos, observou-se o aumento na mortalidade dos filhotes e o atraso no desenvolvimento físico. Em um estudo de 40 semanas em cães jovens, a maturação sexual foi atrasada em cães jovens. O crescimento de ossos longos não foi afetado em uma dose semelhante à dose máxima para adolescentes humanos (6 mg/dia). Efeitos foram observados em uma dose 4 vezes (com base na AUC) ou 7 vezes (com base em mg/m^2) a dose máxima em adolescentes humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Pacientes idosos com demência

- Mortalidade geral

Pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado com placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona. Em estudos clínicos de risperidona controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com risperidona comparado com 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos).

- Uso concomitante de furosemida

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média de 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média de 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos.

O mecanismo fisiopatológico não foi identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e benefícios desta combinação antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

- Eventos adversos vasculares cerebrais

Estudos clínicos controlados por placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes tratados com risperidona comparado aos que receberam placebo (idade média de 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos).

Hipotensão ortostática

Devido à atividade de bloqueio alfa-adrenérgico da risperidona, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de adequação posológica. Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral), e a dose deve ser adaptada gradualmente, como recomendado. A dose deve ser reduzida em caso de hipotensão.

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo risperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização.

Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação deste medicamento ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores.

Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1×10^9/L) devem descontinuar este medicamento e ter as contagens de leucócitos acompanhadas até sua recuperação.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para tromboembolismo venoso, todos os possíveis fatores de risco para tromboembolismo venoso devem ser identificados antes e durante o tratamento com este medicamento e medidas preventivas devem ser tomadas.

Discinesia tardia / Sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dopaminérgicas foram associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. No entanto, foi descrito que o aparecimento de sintomas extrapiramidais representa um fator de risco no desenvolvimento de discinesia tardia. Risperidona tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, este medicamento deve apresentar um risco menor do que os neurolépticos clássicos na indução de discinesia tardia. Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em pacientes tratados com este medicamento, a descontinuação do medicamento deve ser considerada.

Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes

É necessário ter precaução com pacientes que recebam simultaneamente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e risperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos os tratamentos deve ser considerada (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Síndrome Neuroléptica Maligna

A ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e elevação dos níveis de creatina fosfoquinase sérica, foi relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo risperidona, devem ser interrompidos.

Doença de Parkinson e Demência de Corpos de Lewy

O risco-benefício deve ser avaliado pelo médico ao prescrever antipsicóticos, incluindo este medicamento, para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais.

Hiperglicemia e *diabetes mellitus*

Hiperglicemia, *diabetes mellitus* e exacerbação de diabetes pré-existente têm sido relatadas durante o tratamento com risperidona. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco

Fls 9210
prati
donaduzzi
ASS

pré-existente para *diabetes mellitus* em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do *diabetes mellitus* na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo este medicamento, deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e *diabetes mellitus*.

Ganho de peso

Um aumento significativo de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento do aumento de peso durante o uso deste medicamento.

Intervalo QT

Assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever este medicamento em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome do intervalo QT prolongado congênita e em uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Priapismo

Há relatos de priapismos induzidos por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com risperidona durante a vigilância pós-comercialização.

Regulação da temperatura corporal

O comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever este medicamento a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo, a realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação.

Efeito antiemético

Nos estudos pré-clínicos com a risperidona, foi observado efeito antiemético. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Convulsões

Como ocorre com outros antipsicóticos, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo risperidona.

A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmicas durante e após a cirurgia. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa 1 previamente à cirurgia de catarata não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico.

Gravidez (categoria C)

A segurança de risperidona para uso durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. O risco de malformações congênitas com risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição a antipsicóticos (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição intra uterina à risperidona e as malformações congênitas. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona sobre a reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo risperidona) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

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

Lactação

Em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Assim, mulheres recebendo este medicamento não devem amamentar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Este medicamento pode interferir com as atividades que exigem uma boa vigilância. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à farmacodinâmica

- Medicamentos com ação central e álcool

Devido a seus efeitos primários sobre o SNC, este medicamento deve ser administrado com cautela em associação com outros medicamentos com ação central ou álcool.

- A levodopa e agonistas dopaminérgicos

Este medicamento pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.

- Psicoestimulantes

O uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com a risperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou ambos os tratamentos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Medicamentos com efeito hipotensor

Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo.

- Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Recomenda-se cuidado ao prescrever este medicamento com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT.

Interações relacionadas à farmacocinética

Interação com alimentos

Os alimentos não afetam a absorção deste medicamento.

Fls 9211
prati donaduzzi
023/2023
Ass

A risperidona é metabolizada principalmente através da CYPD26 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona.

- Inibidores potentes da CYP2D6

A administração concomitante deste medicamento e de um inibidor potente da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor potente da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor potente da CYP2D6, especialmente em doses altas, forem iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento.

- Inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante deste medicamento e de um inibidor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor potente da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia de risperidona.

- Indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp

A administração concomitante deste medicamento e de um indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento.

- Medicamentos com alta ligação às proteínas

Quando este medicamento é tomado junto a medicamentos com alto índice de ligação proteica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevantes em nenhum deles. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses.

- População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados destes estudos para os pacientes pediátricos é desconhecida.

- Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona

- Antibacterianos

A eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Inibidores da colinesterase

A galantamina e a donepezila, ambas substratos de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Antiepiléticos

A carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de risperidona.

O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica.

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significante na farmacocinética do valproato ou do topiramato.

- Antifúngicos

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70%, com doses de risperidona de 2mg/dia a 8 mg/dia.

O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona.

- Antipsicóticos

Os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

O aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol.

- Antivirais

Inibidores de protease: não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

- Betabloqueadores

Alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa.

- Bloqueadores de canal de cálcio:

O verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa.

- Glicosídeos digitálicos

A risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

- Diuréticos

Furosemida: veja no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante com furosemida.

- Medicamentos gastrintestinais

Antagonistas de receptor H2: a cimetidina e a ranitidina, ambas inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa.

- Lítio

A risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio.

- Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina

A fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa.

A paroxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas, em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa da risperidona.

Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não aquelas da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa.

Fls 9212
prati donaduzzi
Proc. nº 023/2023
ASS

A sertralina, um inibidor fraco de CYPD26 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas com alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

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.

Risperidona 1 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, branco a levemente amarelado.

Risperidona 2 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, de coloração laranja.

Risperidona 3 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido oval, não sulcado, de coloração 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

- Esquizofrenia

Adultos

Este medicamento pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.

A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.

Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.

Um benzodiazepínico pode ser associado a este medicamento quando uma sedação adicional for necessária.

Populações especiais

Idosos (65 anos ou mais)

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.

Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Não existem estudos sobre o uso de risperidona em crianças menores de 13 anos de idade.

Transferência de outros antipsicóticos para risperidona

Quando medicamente apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com este medicamento é iniciada. Se for também medicamente apropriado, iniciar a terapia com este medicamento no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos "depot". A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada.

- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente.

- Transtorno do humor bipolar: mania

Adultos

Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.

Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.

Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado constantemente.

Não existem estudos sobre risperidona no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade.

- Autismo

Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)

A dose deste medicamento deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente. O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

No Dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

Fls 9213
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

Doses de risperidona em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1-3	Dias 4-14+	Incrementos quando for necessário aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg – 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg – 2,5 mg*

* pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.
Este medicamento pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se.
Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.
Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

- Insuficiência renal ou hepática

Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais.
Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona.
Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Este medicamento deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança da risperidona foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses da risperidona para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos em adultos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. Desses 9.803 pacientes, 2.687 eram pacientes que receberam a risperidona durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com a risperidona variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplo-cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 3 anos).
A maioria de todas as reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥ 1% de pacientes adultos tratados com risperidona em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1.**

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona** **≤ 8 mg/dia** **(N=853)** **%**	**Risperidona** **> 8-16 mg/dia** **(N=198)** **%**	**Placebo** **(N=687)** **%**
Infecções e infestações			
Nasofaringite	2,1	4,0	1,7
Infecção do trato respiratório superior	1,5	2,5	1,5
Sinusite	0,7	1,5	0,6
Infecção do trato urinário	0,5	2,5	0,1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Anemia	0,1	1,0	0,1
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	0,1	1,0	0,1
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	16,2	25,3	13,2
Ansiedade	7,7	11,1	4,4
Nervosismo	0,5	1,0	0,1
Distúrbios do sistema nervoso			
Parkinsonismo*	19,3	17,2	7,9
Acatisia*	9,8	10,1	2,7
Sonolência	6,8	1,5	2,0
Tontura	6,3	3,5	3,9
Sedação	4,6	3,0	1,3
Tremor*	4,2	2,5	2,5
Distonia*	3,8	3,5	1,0
Letargia	2,6	0	1,3
Tontura postural	1,2	0	0,1
Discinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
Distúrbios oftalmológicos			
Visão turva	2,1	1,0	0,7
Distúrbios auditivos e do labirinto			
Dor de ouvido	0,1	1,0	0,3

Fls 9214
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

Distúrbios cardíacos			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
Distúrbios vasculares			
Hipotensão ortostática	1,3	0,5	0,1
Hipotensão	0,2	1,0	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Congestão nasal	2,0	6,1	1,3
Dispneia	0,8	2,0	0
Epistaxe	0,5	1,5	0,1
Congestão sinusal	0,5	1,0	0,6
Distúrbios gastrintestinais			
Náusea	6,4	4,0	2,6
Constipação	4,6	9,1	3,6
Dispepsia	4,3	6,1	2,6
Vômitos	3,9	4,5	3,8
Diarreia	2,3	0,5	1,9
Hipersecreção salivar	2,3	1,0	0,4
Boca seca	2,1	0	1,0
Desconforto abdominal	1,5	1,0	0,9
Dor abdominal	1,1	0,5	0,7
Desconforto estomacal	1,1	1,0	0,6
Dor abdominal superior	0,7	1,0	0,1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea	0,8	3,5	0,9
Pele seca	0,5	2,5	0,3
Caspa	0,2	1,0	0
Dermatite seborreica	0,2	1,0	0
Hiperqueratose	0	1,0	0,3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	2,5	1,0	1,6
Artralgia	1,5	2,5	0,6
Dor nas extremidades	1,2	1,0	2,2
Distúrbios renais e urinários			
Incontinência urinária	0,2	1,0	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Falha na ejaculação	0,4	1,0	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	2,3	1,0	1,0
Astenia	1,3	0,5	0,6
Pirexia	1,3	1,0	0,7
Dor torácica	0,8	1,5	0,4
Testes			
Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	0,4	1,5	0,1
Frequência cardíaca aumentada	0,2	1,5	0,1

* Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez em roda denteada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui acatisia e agitação. Distonia inclui distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes idosos com demência

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona em seis estudos duplo-cegos, controlados por placebo de 4 a 12 semanas são apresentadas na **Tabela 2**. A **Tabela 2** inclui apenas as reações adversas que não estão mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema/órgão Reação adversa	Risperidona (N=1.009) %	Placebo (N=712) %
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	12,9	10,3
Pneumonia	3,1	2,4
Celulite	1,1	1,3
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Diminuição do apetite	2,3	1,4
Distúrbios psiquiátricos		
Estado confusional	2,7	0,1
Distúrbios do sistema nervoso		
Letargia	7,6	2,2
Ataque isquêmico transitório	1,6	0,6
Nível deprimido de consciência	1,3	0,3

Fls 9215
prati donaduzzi
Nº 023/2023
Ass

Hipersalivação	1,3	0
Acidente vascular cerebral	1,1	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Conjuntivite	2,7	1,1
Distúrbios vasculares		
Hipotensão	2,2	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	4,6	3,1
Rinorreia	1,5	0,8
Distúrbios gastrintestinais		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Eritema	4,0	4,6
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Postura anormal	1,8	0,8
Inchaço articular	1,5	0,3
Distúrbios gerais		
Edema periférico	7,7	3,9
Febre	4,0	1,8
Distúrbio de marcha	3,5	1,5
Edema depressível	1,5	0,3
Testes		
Aumento da temperatura corpórea	2,6	0,8

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona em oito estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 3**. A **Tabela 3** inclui apenas as reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas em frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Tabela 3. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas com frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema/órgão Reação adversa	**Risperidona ≤ 3 mg/dia** (N=344) %	**Risperidona > 3-6 mg/dia** (N=95) %	**Placebo** (N=349) %
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior	5,2	2,1	3,4
Rinite	3,5	1,1	3,2
Gripe	1,7	0	1,7
Distúrbios nutricionais e do metabolismo			
Apetite aumentado	17,2	3,2	7,2
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia de manutenção	1,7	0	0,9
Apatia	0,9	1,1	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Sonolência	26,5	15,8	7,7
Cefaleia	22,4	21,1	14,9
Sedação	20,1	14,7	4,0
Tontura	8,1	13,7	2,3
Tremores	6,1	8,4	1,1
Hipersalivação	4,9	2,1	1,1
Disartria	1,5	1,1	0
Distúrbio de atenção	0,9	1,1	0,6
Distúrbio de equilíbrio	0,9	1,1	0
Hipersonia	0,6	1,1	0,9
Distúrbios cardíacos			
Palpitações	0,6	2,1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse	8,7	3,2	6,6
Rinorreia	4,9	2,1	3,4
Epistaxe	3,8	4,2	1,7
Dor faringolaringeana	3,8	2,1	1,7
Congestão pulmonar	0,3	1,1	0,3
Distúrbios gastrintestinais			
Vômitos	13,7	8,4	9,2
Dor abdominal superior	8,4	6,3	4,6
Diarreia	6,7	2,1	6,0
Hipersecreção salivar	3,5	6,3	0,9
Desconforto estomacal	2,9	0	1,4

Fls 9216
prati donaduzzi
Proc. Nº 023/2023
Ass

Dor abdominal	2,3	2,1	0,6
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	1,2	0	0
Acne	0,9	1,1	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	1,2	1,1	0,9
Dor no pescoço	0,3	1,1	0,3
Distúrbios renais e urinários			
Enurese	6,4	1,1	5,2
Incontinência urinária	2,0	0	1,4
Polaciúria	1,5	1,1	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Galactorreia	0,6	2,1	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	19,2	18,9	4,9
Pirexia	8,4	3,2	6,3
Sensação anormal	1,2	0	0
Letargia	0,9	1,1	0
Desconforto torácico	0,3	1,1	0
Testes			
Aumento do peso	4,9	2,1	0,9
Prolactina sanguínea aumentada	3,8	0	0,3

Outros dados de estudos clínicos

A paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Este subitem inclui reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona em estudos clínicos, por ≥ 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos), as quais são mostradas na **Tabela 4.**

Tabela 4. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por ≥ 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Distúrbios psiquiátricos Agitação, insônia*
Distúrbios do sistema nervoso Acatisia*, discinesia*, distonia*, parkinsonismo*
Distúrbios vasculares Hipertensão
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Dor musculoesquelética
Distúrbios gerais e condições no local de administração Marcha anormal, edema*, dor
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento Queda

*Insônia inclui: insônia inicial, insônia média; Acatisia inclui: hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; Discinesia inclui: atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; Distonia inclui: blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo;
Parkinsonismo inclui: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabelar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; Edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos) são mostradas na **Tabela 5.**

Tabela 5. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por <1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão Reação Adversa
Infecções e infestações Acarodermatite, bronquite, cistite, infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, onicomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral
Distúrbios do sangue e sistema linfático Contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos
Distúrbios endócrinos Presença de glicose na urina, hiperprolactinemia
Distúrbios metabólicos e nutricionais Anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso
Distúrbios psiquiátricos Embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono

Fls 9217
Proc. nº 023/2023
ASS

Distúrbios do sistema nervoso
Distúrbio vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, coma diabético, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos
Distúrbios oftalmológicos
Olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular
Distúrbios do ouvido e labirinto
Tinido, vertigem
Distúrbios cardíacos
Bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal
Distúrbios vasculares
Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado
Distúrbios gastrintestinais
Queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente
Distúrbios hepatobiliares
Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo
Rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise
Distúrbios renais e urinários
Disúria
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas
Amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal
Distúrbios gerais e condições no local de administração
Redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento
Dor do procedimento

*Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal; Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na **Tabela 6.**

Tabela 6. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de sistema/órgão
Reação Adversa
Distúrbios do sistema imunológico
Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais
Hiperinsulinemia
Distúrbios psiquiátricos
Anorgasmia
Distúrbios do sistema nervoso
Instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna
Distúrbios oftalmológicos
Distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia
Distúrbios cardíacos
Síndrome da taquicardia postural ortostática
Distúrbios gastrintestinais
Obstrução intestinal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Erupção medicamentosa, urticária
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas
Desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação
Distúrbios gerais e condições no local de administração
Endurecimento

Reações adversas geralmente observadas em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – transtorno autista

A **Tabela 7** apresenta as reações adversas relatadas em 5% ou mais dos pacientes pediátricos tratados com a risperidona para irritabilidade associada ao transtorno autista em dois estudos de 8 semanas, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de 6 semanas, duplo-cego, controlados por placebo.

Tabela 7. Reações adversas em ≥ 5% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona (e maior do que placebo) para irritabilidade associada ao transtorno autista em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo

	Porcentagem dos pacientes que relataram reação	
Classe de sistema/órgão	**Risperidona 0,5 – 4,0 mg/dia (N=107)**	**Placebo (N=115)**
Distúrbio gastrintestinal		
Vômito	20	17
Constipação	17	6
Boca seca	10	4

Fls 9218
Proc. Nº 023/2023

Náusea	8	5
Hipersecreção salivar	7	1
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga	31	9
Pirexia	16	13
Sede	7	4
Infecções e infestações		
Nasofaringite	19	9
Rinite	9	7
Infecção do trato respiratório superior	8	3
Investigações		
Aumento de peso	8	2
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Aumento de apetite	44	15
Distúrbios do sistema nervoso		
Sedação	63	15
Incontinência salivar	12	4
Cefaleia	12	10
Tremor	8	1
Tontura	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Distúrbios renal e urinário		
Enurese	16	10
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino		
Tosse	17	12
Rinorreia	12	10
Congestão nasal	10	4
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea	8	5

* Parkinsonismo inclui rigidez musculoesquelética, distúrbio extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez em roda denteada e tensão muscular.

Dados pós-comercialização

Os eventos adversos primeiramente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir.

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, trombocitopenia;
Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético;
Distúrbios metabólicos e nutricionais: *diabetes mellitus*, cetoacidose diabética, hipoglicemia, intoxicação por água;
Distúrbios psiquiátricos: catatonia, mania, sonambulismo, transtorno alimentar relacionado ao sono;
Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia;
Distúrbios oftalmológicos: síndrome de íris flácida (intraoperatória);
Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial;
Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda, embolia pulmonar;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono;
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite; íleo;
Distúrbios hepatobiliares: icterícia;
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica;
Distúrbios renais e urinários: retenção urinária;
Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal;
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo;
Distúrbios gerais: hipotermia.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Em situações de superdose, prolongamento do intervalo QT e convulsões foram relatados. *Torsade de Pointes* foi relatado em associação a superdosagem associada de paroxetina e risperidona oral. Em caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada.

Tratamento

Estabelecer e manter a via aérea livre, e garantir uma boa ventilação com oxigenação adequada. Administração de carvão ativado com laxantes devem ser consideradas. Monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização com ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias.

Não existe antídoto específico contra a risperidona. Assim, medidas de suporte devem ser instituídas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como infusão de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais severos, anticolinérgicos devem ser administrados. A monitorização deve durar até que o paciente se recupere.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0269

Fls 9219
Proc. Nº 023/2023

prati donaduzzi

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

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	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
31/08/2020	2942119/20-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 20, 30, 60, 300 ou 500 comprimidos.
23/10/2018	1023323/18-7	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 9220
Proc. Nº 025/2023
Ass

Fls 9221
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Risperidona

Prati-Donaduzzi

Solução

1 mg/mL

Fls 9222
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
risperidona
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Solução de 1 mg/mL em embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução contém:
risperidona ..... 1 mg
veículo q.s.p..... 1 mL
Excipientes: ácido tartárico, ácido benzoico, hidróxido de sódio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo: a primeira manifestação da psicose; exacerbações esquizofrênicas agudas; psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes; alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimento de culpa, ansiedade); tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos. Este medicamento é indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I. Este medicamento é indicado, por até 12 semanas, para o tratamento de transtornos de agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer moderada a grave. Este medicamento também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Esquizofrenia: a evidência de eficácia de curto prazo com risperidona oral no tratamento de esquizofrenia é proveniente de 3 estudos clínicos duplo-cegos, comparados com ativo, que no total envolveram mais de 2.200 pacientes com esquizofrenia. Dois dos 3 estudos também tiveram um braço placebo. A eficácia da risperidona oral no tratamento de manutenção da esquizofrenia foi demonstrada em 2 estudos duplo-cegos, comparados com ativo: 1 estudo com uma duração de 12 meses e 1 estudo com uma duração de 1 a 2 anos. Para estabelecer a segurança e a eficácia do tratamento com risperidona oral em um regime de dose única diária, 3 estudos duplo-cegos foram conduzidos. Um destes 3 estudos incluiu um braço placebo. Um total de 815 pacientes nestes estudos foram tratados com risperidona, dos quais 328 receberam um regime posológico de duas doses diárias e 487 um regime posológico de uma dose diária. Ambos os estudos de curta e longa duração, e os estudos de regime posológico de dose única diária, incluíram pacientes adultos com um diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o critério do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Um estudo aberto de 12 semanas foi conduzido para avaliar a segurança e tolerabilidade da risperidona oral em pacientes idosos com idade de 65 anos ou mais com um diagnóstico DSM de esquizofrenia. Os estudos mencionados anteriormente utilizaram diversos instrumentos para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos, incluindo a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) e Gravidade (CGI-S), e a Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS).
Transtorno bipolar I: a evidência da eficácia e segurança da risperidona em monoterapia no tratamento da mania do transtorno bipolar I é baseada nos resultados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Dois destes estudos foram estudos de 3 semanas de duração e avaliaram a eficácia e segurança da risperidona *versus* placebo. Todos os pacientes que completaram estes estudos puderam entrar em um estudo de extensão, aberto, de nove semanas. Um estudo teve um período de tratamento duplo-cego de 3 semanas (risperidona, haloperidol ou placebo), seguido por um período de manutenção de 9 semanas, com tratamento tanto duplo-cego (risperidona ou haloperidol) quanto aberto (risperidona). Um braço de haloperidol foi incluído como uma referência interna em ambos os períodos: a fase aguda de três semanas e o período de manutenção consecutivo de 9 semanas. O desenho do estudo RIS-INT-69 para estabelecer a manutenção do efeito seguiu de maneira próxima o desenho que consistiu em uma comparação direta dos braços de tratamento ativo (produto teste e comparador ativo) cobrindo um período de 12 semanas. Os pacientes do grupo placebo que permaneceram no período duplo-cego após três semanas receberam risperidona. As comparações estatísticas de 12 semanas incluíram apenas aqueles pacientes randomizados destinados à risperidona ou ao haloperidol no início do estudo. Pacientes do grupo placebo que mudaram para risperidona não foram incluídos nesta análise. Dois estudos foram executados para avaliar a eficácia e a segurança da risperidona em combinação com estabilizadores de humor

Fls 9223
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

(lítio ou valproato; e lítio, valproato e carbamazepina) *versus* placebo em combinação com estabilizadores de humor no tratamento de pacientes com episódios de mania do transtorno bipolar. O estudo também incluiu um braço de haloperidol apenas como uma referência interna para avaliar a validade do desenho e para facilitar a interpretação correta dos resultados dos estudos. Ambos os estudos incluíram uma fase duplo-cega de 3 semanas, seguida por uma fase aberta, não controlada, de dez semanas. Todos os estudos clínicos foram conduzidos em pacientes que tiveram transtorno bipolar I de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV). Os estudos RIS-INT- 69 e RIS-USA-239 incluíram apenas pacientes com episódios de mania. Os estudos RIS-IND-2, RIS-USA-102 e RIS-INT-46 também incluíram pacientes com episódios mistos, ou seja, episódios de mania com sintomas concomitantes de depressão maior por ao menos sete dias. Em todos os estudos clínicos, a risperidona foi administrada em uma faixa de dose flexível de 1 a 6 mg.

Transtornos do comportamento em pacientes com demência: a risperidona demonstrou sua segurança e eficácia no tratamento de um ou mais Sintomas Comportamentais e Psicológicos de Demência (BPSD) em três estudos duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes idosos com demência. A análise agrupada da eficácia destes estudos representa dados de 1.150 pacientes idosos internados em instituição (722 tratados com risperidona). Dados de segurança de longo prazo (até 12 meses) com risperidona em pacientes idosos com demência também estão disponíveis. A população em cada um destes estudos era de pacientes que estavam internados em uma casa de repouso ou hospital e apresentavam distúrbios comportamentais que foram pelo menos problemas moderados para os cuidadores ou perigosos para eles próprios. Os estudos incluíram pacientes com uma ampla faixa de BPSD, baseado na pontuação total na BEHAVE-AD; o estudo RIS-AUS-5 especificamente considerou pacientes exibindo comportamento agressivo, baseado em uma pontuação mínima de agressão total na subscala do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI). Os pacientes foram recrutados de um espectro completo de gravidade de demência e debilitação cognitiva e apresentavam demência de Alzheimer, demência vascular ou diagnóstico misto de acordo com os critérios do DSM-IV. Pacientes com demências de Lewy-body foram excluídos do RIS-AUS-5. Pacientes com outras demências ou outras condições neurológicas, as quais diminuem as funções cognitivas, foram excluídos de todos os estudos, assim como pacientes com outros distúrbios psicológicos. Nos estudos controlados de fase 3, a eficácia foi avaliada por meio da BEHAVE-AD e CMAI para avaliar a gravidade e a frequência dos sintomas, respectivamente. A relevância das mudanças na escala de comportamento foi avaliada usando a escala CGI. Dois estudos adicionais, controlados por placebo, duplo-cegos, foram conduzidos em um subgrupo de pacientes com BPSD, no caso, pacientes com psicose na Doença de Alzheimer.

Autismo em crianças e adolescentes: a evidência de eficácia de risperidona oral em crianças e adolescentes diagnosticadas com autismo, conforme definido pelos critérios DSM-IV, foi baseada principalmente em dois estudos duplo-cego, controlados por placebo, com duração de 8 semanas, em crianças e adolescentes com autismo ou outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID). Um dos estudos era randomizado, duplo-cego, com grupo-paralelo, dose flexível, com duração de 8 semanas, de segurança e eficácia de risperidona em crianças e adolescentes (com idade de 5 a 17 anos e 2 meses) com autismo. O estudo foi conduzido por uma rede de unidades de pesquisa de psicofarmacologia pediátrica e patrocinado pelo Instituto Nacional de Doenças Mentais. Outro estudo era duplo-cego, randomizado, com grupo-paralelo, controlado por placebo, dose flexível, de 8 semanas, de segurança e eficácia da risperidona em crianças com idade entre 5 a 12 anos com autismo ou outros TIDs. A variável primária de eficácia em ambos estudos foi a mudança frente a linha de base no desfecho final na subescala de irritabilidade da ABC, como preenchida pelo pai ou cuidador sob orientação de um clínico. A resposta CGI-C foi uma variável coprimária ou secundária de eficácia nestes estudos. Os estudos demonstraram que a risperidona, a uma dose oral mediana modal de 2,0 mg/dia, melhora significativamente os sintomas de autismo em crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos. A melhora foi observada na semana 2 e foi mantida nas semanas 4, 6 e 8. Os resultados do estudo indicaram que uma dose oral mediana modal de 0,04 mg/kg/dia de risperidona melhora significativamente os sintomas de autismo ou outros TIDs em crianças com idade de 5 a 12 anos.

Uma melhora clinicamente significativa com risperidona foi observada nas subescalas ABC que correspondem aos sintomas do autismo, incluindo os sintomas principais de prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação, comportamentos repetitivos e esteriotipados, interesses e atividades associadas aos sintomas de hiperatividade, falta de atenção, agressividade para com os outros e consigo mesmo, e acessos de raiva. A eficácia foi observada independente dos subgrupos demográficos (idade/raça/sexo), presença/ausência de sonolência como um evento adverso, ou quociente de inteligência. A risperidona oral foi significativamente superior ao placebo para reduzir irritabilidade e melhorou significativamente os sintomas de autismo, conforme demonstrado por alterações nas diferenças dos quadrados mínimos da linha de base para todas as subescalas ABC (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade e discurso inapropriado) e 3 subgrupos de subescalas ABC em autismo (irritabilidade, letargia e reclusão social, comportamento estereotipado, hiperatividade). Os resultados clínicos mensurados pela CGI-C confirmam que as alterações na ABC (mensuradas pelos pais ou cuidador) são clinicamente relevantes e a porcentagem de pacientes que foram responsivos à CGI-C ("muita melhora" ou "extrema melhora") foi significativa com a risperidona – aproximadamente mais 64,0% e 32,4% (subgrupo autismo) pacientes foram CGI-C responsivos com risperidona do que com placebo. Aproximadamente mais 40,1% e 26,1% (subgrupo autismo) pacientes foram ABC responsivos com risperidona do que com o placebo (diminuição ou melhora ≥ 50% da linha de base em pelo menos 2 subescalas ABC e nenhuma ABC demonstrou aumento ou piora ≥ 10%).

Referências Bibliográficas

1. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. *Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia.* Psychopharmacol Bull. 1992; 28(2):213.

Fls 9224
Proc. Nº 023/2023

2. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. *A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients.* J Clin Psychopharmacol. 1993 Feb; 13(1):25-40. Erratum in: J Clin Psychopharmacol 1993 Apr; 13(2):149.
3. Marder SR, Meibach RC. *Risperidone in the Treatment of Schizophrenia.* Am J Psychiatry 1994; 151(6): 825-835.
4. Peuskens J. *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multicenter, double-blind, parallel group study versus haloperidol.* Risperidone Study Group. Br J Psychiatry. 1995; 166:712–726. [discussion 727-733].
5. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials.* J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538–546.
6. Csernansky J, Mahmoud et al. *A Comparison of Risperidone vs Haloperidol for the Prevention of Relapse in patients with Schizophrenia.* N Engl J Med. Jan 2002; 346(1): 16-22.
7. Sachs, Grossman, Ghaemi, Okamoto, Bowden. *Combination of a mood stabilizer with RIS or HAL for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety.* Am J Psychiatry 2002, 159: 1146-1154.
8. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens, M, Grossman F. *Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Psychiatry. 2004 Jun; 161(6):1057-65.
9. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. *An open-label extension trial of risperidone monotherapy in the treatment of bipolar I disorder.* Br J Psychiatry. 2005 Sep; 187: 229-234.
10. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. *Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial.* Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan; 15(1): 75-84.
11. Brodaty H., Grossman F., Ames D., Snowdon J., Woodward M., Kirwan J., Clarnette R., Lee E., Lyons B. *A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia.* J Clin Psychiatry. 2003; 64(2):134-143.
12. Katz IR, Napolitano J, Jeste D, Mintzer J, Clyde C., Brecher M. *Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial.* Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999; 60(2):107-115.
13. De Deyn PP, Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger JP, Dautzenberg PL., Eriksson S., Lawlor BA. *A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia.* Neurology. 1999; 53(5):946-955.
14. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network): *A double-blind, placebo-controlled trial of risperidone in children with autistic disorder.* N Engl J Med 2002; 347:314–321.
15. Sarah Shea; Atilla Turgay, Alan Carroll, Miklos Schulz, Herbert Orlik, Isabel Smith, and Fiona Dunbar. PEDIATRICS Vol. 114 No. 5 November 2004. *Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children with Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: mecanismo de ação: a risperidona é um antagonista monoaminérgico seletivo, com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_2 e dopaminérgicos D_2. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H_1 e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D_2 potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos. O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia. **Farmacocinética: absorção**: a risperidona é completamente absorvida após administração oral, alcançando um pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A absorção não é alterada pela alimentação e, portanto, a risperidona pode ser ingerida durante as refeições ou não; **distribuição:** a risperidona é rapidamente distribuída. O volume de distribuição é de 1-2 L/kg. No plasma, a risperidona se liga à albumina e à $alfa_1$ glicoproteína ácida. A ligação da risperidona à proteína plasmática é de 88% e 77% para a 9-hidróxi-risperidona. Uma semana após a administração, 70% da dose é excretada na urina e 14% nas fezes. Na urina, a risperidona mais 9-hidróxi-risperidona representam 35-45% da dose. O restante são metabólitos inativos; **metabolismo:** a risperidona é metabolizada pela CYP2D6 em 9-hidróxi-risperidona, que apresenta uma atividade farmacológica similar à risperidona. A fração antipsicótica ativa é assim formada pela risperidona e pela 9-hidróxi-risperidona juntas. Outra via metabólica da risperidona é a N-desalquilação; **eliminação:** após administração oral a pacientes psicóticos, a risperidona é eliminada com uma meia-vida de 3 horas. A meia-vida de eliminação da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa é de 24 horas; **proporcionalidade de dose:** o estado de equilíbrio é alcançado em um dia na maioria dos pacientes. O estado de equilíbrio é alcançado em 4-5 dias para a 9-hidróxi-risperidona. As concentrações plasmáticas de risperidona são proporcionais à dose, dentro da faixa terapêutica; **populações especiais**: **pacientes pediátricos:** a farmacocinética da risperidona, da 9-hidróxi-risperidona e da fração antipsicótica ativa em crianças é similar àquela em adultos; **insuficiência renal e hepática:** um estudo com dose única mostrou concentrações plasmáticas ativas mais altas e uma diminuição na depuração plasmática da fração antipsicótica ativa de 30% em idosos e 60% em pacientes com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas de risperidona foram normais em pacientes com insuficiência hepática, mas a média da fração livre de risperidona no plasma aumentou em cerca de 35%; **dados pré-clínicos:** em estudos de toxicidade (sub)crônica, nos quais a administração foi iniciada em ratos e cães sexualmente imaturos, efeitos dose-dependentes estavam presentes no trato genital de machos e fêmeas e na glândula mamária. Estes efeitos estavam relacionados com os níveis aumentados de prolactina sérica, resultantes da atividade da risperidona de bloqueio do receptor dopaminérgico D_2. Em um estudo de toxicidade juvenil em ratos, observou-se o aumento na mortalidade dos filhotes e

Fls 9225
prati donaduzzi 023/2023
Ass

o atraso no desenvolvimento físico. Em um estudo de 40 semanas em cães jovens, a maturação sexual foi atrasada em cães jovens. O crescimento de ossos longos não foi afetado em uma dose semelhante à dose máxima para adolescentes humanos (6 mg/dia). Efeitos foram observados em uma dose 4 vezes (com base na AUC) ou 7 vezes (com base em mg/m^2) a dose máxima em adolescentes humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Idosos com demência: mortalidade geral: pacientes idosos com demência tratados com antipsicóticos atípicos tiveram um aumento na mortalidade quando comparado com placebo em uma metanálise de 17 estudos controlados de antipsicóticos atípicos, incluindo este medicamento. Em estudos clínicos de risperidona controlados por placebo nesta população, a incidência de mortalidade foi 4,0% para pacientes tratados com risperidona comparado com 3,1% em pacientes tratados com placebo. A idade média de pacientes que vieram a óbito era 86 anos (intervalo de 67 a 100 anos). **Uso concomitante de furosemida:** em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, uma maior incidência de mortalidade foi observada em pacientes tratados com furosemida e risperidona (7,3%; idade média de 89 anos, intervalo de 75 a 97 anos) quando comparado aos pacientes tratados com risperidona isolada (3,1%; idade média de 84 anos, intervalo de 70 a 96 anos) ou furosemida isolada (4,1%; idade média de 80 anos, intervalo de 67 a 90 anos). O aumento na mortalidade em pacientes tratados com furosemida e risperidona foi observado em dois de quatro estudos clínicos. O mecanismo fisiopatológico não foi identificado para explicar este achado e não há um padrão consistente para a causa do óbito. Apesar disto, deve-se ter cautela e avaliar os riscos e benefícios desta combinação antes da decisão de uso. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independente do tratamento, desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência. **Eventos adversos vasculares cerebrais:** estudos clínicos controlados por placebo realizados em pacientes idosos com demência mostraram uma incidência maior de eventos adversos vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e episódios de isquemia transitória), incluindo óbitos, em pacientes tratados com risperidona comparado aos que receberam placebo (idade média de 85 anos, intervalo de 73 a 97 anos). **Hipotensão ortostática:** devido à atividade de bloqueio alfa-adrenérgico da risperidona, pode ocorrer hipotensão (ortostática), especialmente durante o período inicial de adequação posológica. Hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, distúrbios da condução, desidratação, hipovolemia ou doença vascular cerebral), e a dose deve ser adaptada gradualmente, como recomendado. A dose deve ser reduzida em caso de hipotensão. **Leucopenia, neutropenia e agranulocitose:** eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo risperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização. Pacientes com histórico de contagem baixa e clinicamente significativa de leucócitos ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação deste medicamento ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores. Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10^9/L) devem descontinuar este medicamento e ter as contagens de leucócitos acompanhadas até sua recuperação. **Tromboembolismo venoso:** casos de tromboembolismo venoso foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para tromboembolismo venoso, todos os possíveis fatores de risco para tromboembolismo venoso devem ser identificados antes e durante o tratamento com este medicamento e medidas preventivas devem ser tomadas. **Discinesia tardia/sintomas extrapiramidais:** os medicamentos com propriedades antagonistas dopaminérgicas foram associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou da face. No entanto, foi descrito que o aparecimento de sintomas extrapiramidais representa um fator de risco no desenvolvimento de discinesia tardia. Este medicamento tem um potencial menor para induzir sintomas extrapiramidais em comparação aos neurolépticos clássicos. Assim, este medicamento deve apresentar um risco menor do que os neurolépticos clássicos na indução de discinesia tardia. Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem em pacientes tratados com risperidona, a descontinuação do medicamento deve ser considerada. **Sintomas extrapiramidais e psicoestimulantes:** é necessário ter precaução com pacientes que recebam simultaneamente psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) e risperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta um ou ambos os medicamentos. A retirada gradual de um ou ambos os tratamentos deve ser considerada (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). **Síndrome neuroléptica maligna:** a ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e elevação dos níveis de creatina fosfoquinase sérica, foi relatada com o uso de antipsicóticos. Outros sinais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Neste caso, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo risperidona, devem ser interrompidos. **Doença de Parkinson e Demência de Corpos de Lewy:** o risco-benefício deve ser avaliado pelo médico ao prescrever antipsicóticos, incluindo risperidona, para pacientes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), em razão do possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna nestes pacientes, bem como um aumento na sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento na sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes em adição aos sintomas extrapiramidais. **Hiperglicemia e *diabetes mellitus*:** hiperglicemia, *diabetes mellitus* e exacerbação de diabetes pré-existente têm sido relatadas durante o

Fls 9226
prati donaduzzi
Ass

tratamento com este medicamento. A avaliação da relação entre o uso de antipsicótico atípico e anormalidades da glicose é intrincada pela possibilidade de um aumento do risco pré-existente para *diabetes mellitus* em pacientes com esquizofrenia e a incidência crescente do *diabetes mellitus* na população em geral. Considerando estes múltiplos fatores, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e os eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, deve ser monitorado para sintomas de hiperglicemia e *diabetes mellitus*. **Ganho de peso:** um aumento significativo de peso foi relatado. Aconselha-se monitoramento do aumento de peso durante o uso deste medicamento. **Intervalo QT:** assim como com outros antipsicóticos, deve-se ter cuidado ao prescrever este medicamento em pacientes com história de arritmias cardíacas, em pacientes com síndrome do intervalo QT prolongado congênita e em uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT. **Priapismo:** há relatos de priapismos induzidos por medicamentos com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Priapismo foi relatado com este medicamento durante a vigilância pós-comercialização. **Regulação da temperatura corporal:** o comprometimento da capacidade de reduzir a temperatura corporal central foi atribuído a agentes antipsicóticos. Recomenda-se cuidado adequado ao prescrever este medicamento a pacientes que apresentarem condições que podem contribuir para a elevação da temperatura corporal central, como por exemplo, a realização de exercícios extenuantes, exposição a calor intenso, uso de medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito à desidratação. **Efeito antiemético:** nos estudos pré-clínicos com a risperidona, foi observado efeito antiemético. Esse efeito, se ocorrer em humanos, pode mascarar os sinais e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, Síndrome de Reye e tumor cerebral. **Convulsões:** como ocorre com outros antipsicóticos, risperidona deve ser usada com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão. **Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória:** Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (IFIS) foi observada durante cirurgia de catarata em pacientes tratados com medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos, incluindo risperidona. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oftálmicas durante e após a cirurgia. O cirurgião oftalmologista deve ser informado, previamente à cirurgia, sobre o uso atual ou anterior de medicamentos com efeitos antagonistas alfa 1a-adrenérgicos. Os benefícios potenciais da interrupção do tratamento de bloqueio de receptores alfa-1 previamente à cirurgia de catarata não foram estabelecidos e devem ser considerados contra o risco de interromper o tratamento antipsicótico. **Gravidez (Categoria C):** a segurança de risperidona para uso durante a gravidez não foi estabelecida em seres humanos. Um estudo de coorte observacional retrospectivo baseado em um banco de dados de sinistros nos Estados Unidos comparou o risco de malformações congênitas de nascidos vivos entre mulheres com e sem uso de antipsicóticos durante o primeiro trimestre da gravidez. O risco de malformações congênitas com risperidona, após ajuste para as variáveis de confusão disponíveis no banco de dados, foi elevado em comparação a nenhuma exposição a antipsicóticos (risco relativo = 1,26, IC 95%: 1,02-1,56). Nenhum mecanismo biológico foi identificado para explicar esses achados e não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos. Com base nos achados deste estudo observacional único, não foi estabelecida uma relação causal entre a exposição intra uterina à risperidona e as malformações congênitas. Apesar de estudos realizados em animais não indicarem toxicidade direta da risperidona sobre a reprodução, alguns efeitos indiretos, mediados pela prolactina e pelo SNC, foram observados. Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo este medicamento) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares. Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem os riscos.

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

Lactação: em estudos em animais, a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas no leite. Demonstrou-se que a risperidona e a 9-hidróxi-risperidona são excretadas também no leite humano. Assim, mulheres recebendo este medicamento não devem amamentar.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: este medicamento pode interferir com as atividades que exigem uma boa vigilância. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à farmacodinâmica: medicamentos com ação central e álcool: devido a seus efeitos primários sobre o SNC, este medicamento deve ser administrado com cautela em associação com outros medicamentos com ação central ou álcool; **a levodopa e agonistas dopaminérgicos:** este medicamento pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos; **psicoestimulantes:** o uso combinado de psicoestimulantes (por exemplo, metilfenidato) com a risperidona pode levar ao surgimento de sintomas extrapiramidais após a mudança de um ou ambos os tratamentos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**); **medicamentos com efeito hipotensor:** hipotensão clinicamente significativa foi observada, após a comercialização, com o uso concomitante da risperidona e de tratamento anti-hipertensivo; **medicamentos que prolongam o intervalo QT:** recomenda-se cuidado ao prescrever risperidona com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT. **Interações relacionadas à farmacocinética: interação com alimentos:** os alimentos não afetam a absorção deste medicamento. A risperidona é metabolizada principalmente através da CYPD26 e, em menor extensão, através da CYP3A4. Tanto a risperidona como seu metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona são substratos da glicoproteína-P (P-gp). As substâncias que modificam a atividade da CYP2D6 ou as substâncias que inibem ou induzem fortemente a atividade da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P podem influenciar a farmacocinética da fração antipsicótica da risperidona; **inibidores potentes da CYP2D6:** a administração concomitante de risperidona e de um inibidor potente da CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. Doses maiores de um inibidor potente da CYP2D6 podem elevar as concentrações da fração

Fls 9227
Proc. Nº 023/2023

antipsicótica ativa da risperidona (por exemplo, paroxetina; veja a seguir). Quando a paroxetina ou outro inibidor potente da CYP2D6, especialmente em doses altas, forem iniciados concomitantemente ou descontinuados, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento; **inibidores da CYP3A4 e/ou da P-gp:** a administração concomitante de risperidona e de um inibidor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de itraconazol ou outro inibidor potente da CYP3A4 e/ou da P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento; **indutores da CYP3A4 e/ou da P-gp:** a administração concomitante de risperidona e de um indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp pode diminuir as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Quando a administração concomitante de carbamazepina ou outro indutor potente da CYP3A4 e/ou P-gp for iniciada ou descontinuada, o médico deve reavaliar a posologia deste medicamento; **medicamentos com alta ligação às proteínas:** quando este medicamento é tomado junto a medicamentos com alto índice de ligação proteica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevantes em nenhum deles. Quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente, consultar as respectivas bulas sobre a via de metabolismo e a possível necessidade de ajustar as doses; **população pediátrica:** os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados destes estudos para os pacientes pediátricos é desconhecida. **Exemplos de medicamentos com potencial para interação ou que não apresentaram interação com a risperidona: antibacterianos:** a eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, não altera a farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa. A rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminuiu as concentrações plasmáticas da risperidona e da fração antipsicótica ativa; **inibidores da colinesterase:** a galantamina e a donepezila, ambas substratos de CYP2D6 e CYP3A4, não mostraram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da risperidona e da fração antipsicótica ativa; **antiepiléticos:** a carbamazepina, um indutor forte da CYP3A4 e indutor da P-gp, diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa de risperidona. O topiramato reduziu ligeiramente a biodisponibilidade da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. Portanto, esta interação provavelmente não apresenta significância clínica. A risperidona não demonstra efeito clinicamente significante na farmacocinética do valproato ou do topiramato; **antifúngicos:** o itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da fração antipsicótica ativa em cerca de 70%, com doses de risperidona de 2 mg/dia a 8 mg/dia. O cetoconazol, um inibidor forte da CYP3A4 e inibidor da P-gp, na dose de 200 mg/dia, aumentou as concentrações plasmáticas da risperidona e diminuiu as concentrações plasmáticas da 9-hidróxi-risperidona; **antipsicóticos:** os fenotiazínicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa; o aripiprazol, um substrato de CYP2D6 e CYP3A4: a risperidona, na forma de comprimidos ou injetável, não afetou a farmacocinética da soma do aripiprazol e de seu metabólito ativo, de-hidroaripiprazol; **antivirais: inibidores de protease:** não há dados disponíveis de estudos formais. No entanto, como o ritonavir é um inibidor forte de CYP3A4 e um inibidor fraco de CYP2D6, o ritonavir e inibidores de protease potencializados com ritonavir podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona; **betabloqueadores:** alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa; **bloqueadores de canal de cálcio:** o verapamil, um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor de P-gp, aumenta a concentração plasmática de risperidona e da fração antipsicótica ativa; **glicosídeos digitálicos:** a risperidona não demonstra efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina; **diuréticos: furosemida:** (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) o aumento da mortalidade em pacientes idosos com demência que estão recebendo tratamento concomitante com furosemida; **medicamentos gastrintestinais: antagonistas de receptor H_2:** a cimetidina e a ranitidina, ambas inibidores fracos de CYP2D6 e CYP3A4, aumentaram a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente aquela da fração antipsicótica ativa; **lítio:** a risperidona não demonstra efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lítio; **antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina:** a fluoxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. A paroxetina, um inibidor forte da CYP2D6, aumenta a concentração plasmática da risperidona, mas, em doses de até 20 mg/dia, menos da fração antipsicótica ativa. Entretanto, doses maiores de paroxetina podem elevar a concentração da fração antipsicótica ativa da risperidona. Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não aquelas da fração antipsicótica ativa. A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou da fração antipsicótica ativa. A sertralina, um inibidor fraco de CYPD26 e a fluvoxamina, um inibidor fraco de CYP3A4, em doses de até 100 mg/dia, não estão associadas com alterações clinicamente significativas da fração antipsicótica ativa da risperidona. Entretanto, doses superiores a 100 mg/dia de sertralina ou fluvoxamina podem aumentar as concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona.

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.

Após aberto, válido por 60 dias.

Este medicamento apresenta-se na forma de 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

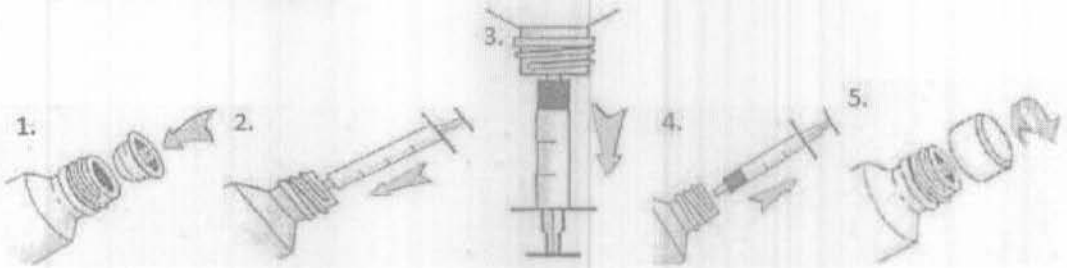
Fls 9228
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi
ASS

Modo de usar

Este medicamento não deve ser adicionado ao chá.

Instruções para a utilização da seringa dosadora

1. Abrir o frasco do medicamento e desembalar a seringa dosadora e o adaptador de frasco. Colocar o adaptador no bocal do frasco com firmeza.
2. Adaptar a seringa dosadora no adaptador de frasco.
3. Virar o frasco e aspirar a medida desejada. Puxar cuidadosamente o êmbolo, medindo a quantidade em mL, conforme a posologia recomendada pelo seu médico.
4. Retirar a seringa dosadora. Esvaziar a seringa em qualquer bebida não alcoólica, exceto chá, deslizando o anel superior até o final da seringa.
5. Tampar o frasco sem retirar o adaptador.



Lavar bem a seringa dosadora com água corrente.

Posologia

Esquizofrenia: adultos: este medicamento pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário. A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada. Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas. Um benzodiazepínico pode ser associado à risperidona quando uma sedação adicional for necessária; **populações especiais: idosos (65 anos ou mais):** a dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia; **crianças (13 a 17 anos):** recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia. Não existem estudos sobre o uso deste medicamento em crianças menores de 13 anos de idade; **transferência de outros antipsicóticos para risperidona:** quando medicamente apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradativa do tratamento anterior, quando a terapia com risperidona é iniciada. Se for também medicamente apropriado, iniciar a terapia com este medicamento no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos "depot". A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada. **Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer:** a dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de risperidona deve ser avaliado e justificado periodicamente. **Transtorno do humor bipolar (mania): adultos:** para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial de risperidona de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia. Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial deste medicamento de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado periodicamente; **populações especiais: pacientes pediátricos (10 a 17 anos):** recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia. Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo deste medicamento deve ser avaliado e justificado constantemente. Não existem estudos sobre este medicamento no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade. **Autismo: pacientes pediátricos (5 a 17 anos):** a dose deste medicamento deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente. O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. No dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5

Fls 9229
Proc. Nº 023/2023

mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg. Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

Doses de risperidona em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1-3	Dias 4-14+	Incrementos quando for necessário aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+ 0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg – 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+ 0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg – 2,5 mg*

*pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.

Este medicamento pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se. Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.

Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade. **Insuficiência renal ou hepática:** pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais. Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona. Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Este medicamento deve ser usado com cautela nestes grupos de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de risperidona baseado em avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com risperidona não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as taxas observadas de reações adversas em ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente a taxas em ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos: a segurança da risperidona foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos de 9.803 pacientes expostos a uma ou mais doses da risperidona para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos em adultos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. Desses 9.803 pacientes, 2.687 eram pacientes que receberam a risperidona durante a sua participação em estudos duplo-cegos, controlados por placebo. As condições e a duração do tratamento com a risperidona variaram muito e incluíram (em categorias sobrepostas) estudos duplo-cegos, de doses fixas e flexíveis, controlados por placebo ou medicamento ativo e fases abertas dos estudos, em regime de internação e ambulatorial, e exposição de curto prazo (até 12 semanas) e longo prazo (até 3 anos).

A maioria de todas as reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo - Adultos: as reações adversas relatadas em ≥ 1% de pacientes adultos tratados com este medicamento em nove estudos controlados por placebo, duplo-cegos de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 1.**

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo

Classe de sistema / órgão Reação adversa	**Risperidona** **≤ 8 mg /dia** **(N= 853) %**	**Risperidona** **> 8 - 16 mg/dia** **(N= 198) %**	**Placebo** **(N= 687) %**
Infecções e infestações			
Nasofaringite	2,1	4,0	1,7
Infecção do trato respiratório superior	1,5	2,5	1,5
Sinusite	0,7	1,5	0,6
Infecção do trato urinário	0,5	2,5	0,1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Anemia	0,1	1,0	0,1
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	0,1	1,0	0,1
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	16,2	25,3	13,2
Ansiedade	7,7	11,1	4,4
Nervosismo	0,5	1,0	0,1
Distúrbios do sistema nervoso			
Parkinsonismo*	19,3	17,2	7,9

Fls. 9230
Proc. Nº 023/2023
prati
donaduzzi

Acatisia*	9,8	10,1	2,7
Sonolência	6,8	1,5	2,0
Tontura	6,3	3,5	3,9
Sedação	4,6	3,0	1,3
Tremor*	4,2	2,5	2,5
Distonia*	3,8	3,5	1,0
Letargia	2,6	0	1,3
Tontura postural	1,2	0	0,1
Discinesia*	1,2	2,0	0,9
Síncope	0,4	1,0	0
Distúrbios oftalmológicos			
Visão turva	2,1	1,0	0,7
Distúrbios auditivos e do labirinto			
Dor de ouvido	0,1	1,0	0,3
Distúrbios cardíacos			
Taquicardia	1,1	2,5	0,1
Distúrbios vasculares			
Hipotensão ortostática	1,3	0,5	0,1
Hipotensão	0,2	1,0	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Congestão nasal	2,0	6,1	1,3
Dispneia	0,8	2,0	0
Epistaxe	0,5	1,5	0,1
Congestão sinusal	0,5	1,0	0,6
Distúrbios gastrintestinais			
Náusea	6,4	4,0	2,6
Constipação	4,6	9,1	3,6
Dispepsia	4,3	6,1	2,6
Vômitos	3,9	4,5	3,8
Diarreia	2,3	0,5	1,9
Hipersecreção salivar	2,3	1,0	0,4
Boca seca	2,1	0	1,0
Desconforto abdominal	1,5	1,0	0,9
Dor abdominal	1,1	0,5	0,7
Desconforto estomacal	1,1	1,0	0,6
Dor abdominal superior	0,7	1,0	0,1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea	0,8	3,5	0,9
Pele seca	0,5	2,5	0,3
Caspa	0,2	1,0	0
Dermatite seborreica	0,2	1,0	0
Hiperqueratose	0	1,0	0,3
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	2,5	1,0	1,6
Artralgia	1,5	2,5	0,6
Dor nas extremidades	1,2	1,0	2,2
Distúrbios renais e urinários			
Incontinência urinária	0,2	1,0	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Falha na ejaculação	0,4	1,0	0
Distúrbios gerais			

Fls 9231
prati donaduzzi
Rubrica 023/2023
Ass

Fadiga	2,3	1,0	1,0
Astenia	1,3	0,5	0,6
Pirexia	1,3	1,0	0,7
Dor torácica	0,8	1,5	0,4
Testes			
Creatinina fosfoquinase sanguínea aumentada	0,4	1,5	0,1
Frequência cardíaca aumentada	0,2	1,5	0,1

*Parkinsonismo inclui distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez em roda denteada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui acatisia e agitação. Distonia inclui distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

Dados duplo-cegos, controlados por placebo - Idosos com demência: as reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona em seis estudos duplo-cegos, controlados por placebo de 4 a 12 semanas são apresentadas na **Tabela 2**. A **Tabela 2** inclui apenas as reações adversas que não estão mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes idosos com demência tratados com a risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou relatadas ≥ 2 vezes a frequência das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Classe de sistema / órgão Reação adversa	**Risperidona** (N=1.009) %	**Placebo** (N=712) %
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	12,9	10,3
Pneumonia	3,1	2,4
Celulite	1,1	1,3
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Diminuição do apetite	2,3	1,4
Distúrbios psiquiátricos		
Estado confusional	2,7	0,1
Distúrbios do sistema nervoso		
Letargia	7,6	2,2
Ataque isquêmico transitório	1,6	0,6
Nível deprimido de consciência	1,3	0,3
Hipersalivação	1,3	0
Acidente vascular cerebral	1,1	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Conjuntivite	2,7	1,1
Distúrbios vasculares		
Hipotensão	2,2	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	4,6	3,1
Rinorreia	1,5	0,8
Distúrbios gastrintestinais		
Disfagia	1,5	1,3
Fecaloma	1,1	0,4
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Eritema	4,0	4,6
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Postura anormal	1,8	0,8
Inchaço articular	1,5	0,3
Distúrbios gerais		
Edema periférico	7,7	3,9
Febre	4,0	1,8
Distúrbio de marcha	3,5	1,5

Fls 9232
prati donaduzzi
Nº 023/2023
Ass

Edema depressível	1,5	0,3
Testes		
Aumento da temperatura corpórea	2,6	0,8

Dados duplo-cegos, controlados por placebo – Pacientes pediátricos: as reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com este medicamento em oito estudos duplo-cegos e controlados por placebo de 3 a 8 semanas são apresentadas na **Tabela 3**. A **Tabela 3** inclui apenas as reações adversas não mencionadas na **Tabela 1** ou as reações adversas ocorridas em frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1**.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona em estudos duplo-cegos e controlados por placebo: reações adversas não mencionadas ou relatadas com frequência ≥ 2 vezes a das reações adversas mencionadas na **Tabela 1.**

Classe de sistema / órgão Reação adversa	**Risperidona** **≤ 3 mg/dia (N=344) %**	**Risperidona** **> 3-6 mg/dia (N= 95) %**	**Placebo** **(N= 349) %**
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior	5,2	2,1	3,4
Rinite	3,5	1,1	3,2
Gripe	1,7	0	1,7
Distúrbios nutricionais e do metabolismo			
Apetite aumentado	17,2	3,2	7,2
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia de manutenção	1,7	0	0,9
Apatia	0,9	1,1	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Sonolência	26,5	15,8	7,7
Cefaleia	22,4	21,1	14,9
Sedação	20,1	14,7	4,0
Tontura	8,1	13,7	2,3
Tremores	6,1	8,4	1,1
Hipersalivação	4,9	2,1	1,1
Disartria	1,5	1,1	0
Distúrbio de atenção	0,9	1,1	0,6
Distúrbio de equilíbrio	0,9	1,1	0
Hipersonia	0,6	1,1	0,9
Distúrbios cardíacos			
Palpitações	0,6	2,1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse	8,7	3,2	6,6
Rinorreia	4,9	2,1	3,4
Epistaxe	3,8	4,2	1,7
Dor faringolaringeana	3,8	2,1	1,7
Congestão pulmonar	0,3	1,1	0,3
Distúrbios gastrintestinais			
Vômitos	13,7	8,4	9,2
Dor abdominal superior	8,4	6,3	4,6
Diarreia	6,7	2,1	6,0
Hipersecreção salivar	3,5	6,3	0,9
Desconforto estomacal	2,9	0	1,4
Dor abdominal	2,3	2,1	0,6
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	1,2	0	0
Acne	0,9	1,1	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Mialgia	1,2	1,1	0,9
Dor no pescoço	0,3	1,1	0,3
Distúrbios renais e urinários			

Fls 9233
prati donaduzzi
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Enurese	6,4	1,1	5,2
Incontinência urinária	2,0	0	1,4
Polaciúria	1,5	1,1	0,3
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas			
Galactorreia	0,6	2,1	0
Distúrbios gerais			
Fadiga	19,2	18,9	4,9
Pirexia	8,4	3,2	6,3
Sensação anormal	1,2	0	0
Letargia	0,9	1,1	0
Desconforto torácico	0,3	1,1	0
Testes			
Aumento de peso	4,9	2,1	0,9
Prolactina sanguínea aumentada	3,8	0	0,3

Outros dados de estudos clínicos: a paliperidona é o metabólito ativo da risperidona, portanto os perfis de reações adversas destes componentes (incluindo formulações orais e injetáveis) são relevantes uns aos outros. Este subitem inclui reações adversas adicionais relatadas com risperidona e/ou paliperidona em estudos clínicos, por ≥ 1% de pacientes tratados com este medicamento em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos), as quais são mostradas na **Tabela 4.**

Tabela 4. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por ≥ 1% de pacientes tratados com Risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Distúrbios psiquiátricos: agitação, insônia*. **Distúrbios do sistema nervoso:** acatisia*, discinesia*, distonia*, parkinsonismo*. **Distúrbios vasculares:** hipertensão. **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** dor musculoesquelética. **Distúrbios gerais e condições no local de administração:** marcha anormal, edema*, dor. **Lesões, envenenamento e complicações do procedimento:** queda.

***Insônia inclui:** insônia inicial, insônia média; **Acatisia inclui:** hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; **Discinesia inclui:** atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; **Distonia inclui:** blefaroespasmo, espasmo cervical, emprostótono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; **Parkinsonismo inclui:** acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteada, hipersalivação, sintomas extrapiramidais, reflexo glabelar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona por < 1% de pacientes tratados com este medicamento em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos) são mostradas na **Tabela 5.**

Tabela 5. Reações adversas com risperidona e/ou paliperidona por < 1% de pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo – 9 em adultos, 6 em pacientes idosos com demência, e 8 em pacientes pediátricos (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Infecções e infestações: acarodermatite, bronquite, cistite, infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, onicomicose, infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral. **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos. **Distúrbios endócrinos:** presença de glicose na urina, hiperprolactinemia. **Distúrbios metabólicos e nutricionais:** anorexia, aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia, polidipsia, diminuição do peso. **Distúrbios psiquiátricos:** embotamento afetivo, depressão, redução da libido, pesadelo, distúrbio do sono. **Distúrbios do sistema nervoso:** distúrbio vascular cerebral, convulsão*, coordenação anormal, coma diabético, hipoestesia, perda da consciência, parestesia, hiperatividade psicomotora, discinesia tardia, ausência de resposta a estímulos. **Distúrbios oftalmológicos:** olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular. **Distúrbios do ouvido e labirinto:** tinido, vertigem. **Distúrbios cardíacos:** bloqueio atrioventricular, bradicardia, distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal. **Distúrbios vasculares:** rubor. **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** disfonia, hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado. **Distúrbios gastrintestinais:** queilite, incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente. **Distúrbios hepatobiliares:** aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases. **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele. **Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo:** rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise. **Distúrbios renais e urinários:** disúria. **Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** amenorreia, secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal. **Distúrbios gerais e condições no local de administração:** redução da temperatura corpórea, calafrios, desconforto, síndrome de retirada do medicamento, edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede. **Lesões, envenenamento e complicações do procedimento:** dor do procedimento.

Fls 9234
prati donaduzzi
ASS

***Convulsão inclui:** convulsão do tipo grande mal; **Distúrbio da menstruação inclui:** menstruação irregular, oligomenorreia.

Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo são mostradas na **Tabela 6.**

Tabela 6. Reações adversas relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona em uma combinação de dados de 23 estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo (Os termos de cada Classe de Sistema/Órgão estão ordenados alfabeticamente).

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática. **Distúrbios metabólicos e nutricionais:** hiperinsulinemia. **Distúrbios psiquiátricos:** anorgasmia. **Distúrbios do sistema nervoso:** instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna. **Distúrbios oftalmológicos:** distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia. **Distúrbios cardíacos:** síndrome da taquicardia postural ortostática. **Distúrbios gastrintestinais:** obstrução intestinal. **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** erupção medicamentosa, urticária. **Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação. **Distúrbios gerais e condições no local de administração:** endurecimento.

Reações adversas geralmente observadas em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – transtorno autista.

A Tabela 7 apresenta as reações adversas relatadas em 5% ou mais dos pacientes pediátricos tratados com risperidona para irritabilidade associada ao transtorno autista em dois estudos de 8 semanas, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de 6 semanas, duplo-cego, controlados por placebo.

Tabela 7. Reações adversas em ≥ 5% dos pacientes pediátricos tratados com risperidona (e maior do que placebo) para irritabilidade associada ao transtorno autista em estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo.

	Porcentagem dos pacientes que relataram reação	
Classe de sistema/órgão	**Risperidona** **0,5 – 4,0 mg/ dia** **(N= 107)**	**Placebo** **(N= 115)**
Distúrbio gastrintestinal		
Vômito	20	17
Constipação	17	6
Boca seca	10	4
Náusea	8	5
Hipersecreção salivar	7	1
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga	31	9
Pirexia	16	13
Sede	7	4
Infecções e infestações		
Nasofaringite	19	9
Rinite	9	7
Infecção do trato respiratório superior	8	3
Investigações		
Aumento de peso	8	2
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Aumento de apetite	44	15
Distúrbios do sistema nervoso		
Sedação	63	15
Incontinência salivar	12	4
Cefaleia	12	10
Tremor	8	1
Tontura	8	2
Parkinsonismo*	8	1
Distúrbios renal e urinário		
Enurese	16	10
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino		
Tosse	17	12

Fls 9235
prati donaduzzi
Proc. 023/2023
Ass.

Rinorreia	12	10
Congestão nasal	10	4
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea	8	5

*Parkinsonismo inclui rigidez musculoesquelética, distúrbio extrapiramidal, rigidez muscular, rigidez em roda denteada e tensão muscular.

Dados pós-comercialização: os eventos adversos primeiramente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com a risperidona e/ou paliperidona por categoria de frequência estimada a partir das taxas de relatos espontâneos com risperidona, estão descritos a seguir. **Reação muito rara (<1/10.000), incluindo relatos isolados: distúrbios do sangue e do sistema linfático:** agranulocitose, trombocitopenia; **distúrbios endócrinos:** secreção inapropriada do hormônio antidiurético; **distúrbios metabólicos e nutricionais:** *diabetes mellitus*, cetoacidose diabética, hipoglicemia, intoxicação por água; **distúrbios psiquiátricos:** catatonia, mania, sonambulismo, transtorno alimentar relacionado ao sono; **distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia; **distúrbios oftalmológicos:** síndrome de íris flácida (intraoperatória); **distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial; **distúrbios vasculares**: trombose venosa profunda, embolia pulmonar; **distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** síndrome da apneia do sono; **distúrbios gastrintestinais:** pancreatite; íleo; **distúrbios hepatobiliares:** icterícia; **distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** angioedema, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica; **distúrbios renais e urinários:** retenção urinária; **gravidez, puerpério e condições perinatais:** síndrome de abstinência neonatal; **distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** priapismo; **distúrbios gerais:** hipotermia.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: em geral os sinais e sintomas foram aqueles resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento. Estes incluem sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Em situações de superdose, prolongamento do intervalo QT e convulsões foram relatados. *Torsade de pointes* foi relatado em associação a superdosagem associada de paroxetina e risperidona oral. Em caso de superdose aguda, a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada.

Tratamento: estabelecer e manter a via aérea livre, e garantir uma boa ventilação com oxigenação adequada. Administração de carvão ativado com laxantes devem ser consideradas. Monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização com ECG contínuo para detecção de possíveis arritmias.

Não existe antídoto específico contra este medicamento. Assim, medidas de suporte devem ser instituídas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como infusão de líquidos e/ou agentes simpaticomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais severos, anticolinérgicos devem ser administrados. A monitorização deve durar até que o paciente se recupere.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0232
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

Fls 9236
Proc. Nº 023/2023
Visto

prati donaduzzi

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. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.
13/05/2021	185131021-7	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.
28/08/2020	2907857/20-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.

Fls 9237
Proc. Nº 0232023
Ass

11/10/2018	0992182/18-6	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.
04/05/2018	0356404/18-5	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.
19/06/2017	1229100/17-5	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.
23/11/2016	2519961/16-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.
22/06/2015	0548095/15-7	10452 – GENÉRICO Notificação de	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VPS	Embalagem com 1 ou 100 frascos de 30 mL acompanhado de seringas dosadoras.

Fls 0238
Proc Nº 025/2023
ANS

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
29/01/2015	0084556/15-6	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

Fls 9239
Proc. Nº 0231/2023
Ass

Fls 9240
hipolabor
Ass

valproato de sódio

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Xarope

50 mg/mL

Fls 9241
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

valproato de sódio
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
valproato de sódio

FORMA FARMACÊUTICA:
Xarope

APRESENTAÇÕES:
50mg/mL - Caixa com 50 frascos plástico âmbar contendo 100mL + 50 copos dosadores

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada 1mL de xarope contém:
valproato de sódio*.....57,6 mg
*equivalente a 50mg de ácido valproico
Veículo q.s.p .....1 mL
(sacarose, sorbitol 70%, glicerol, vanilina, metilparabeno, propilparabeno, vermelho ponceau, essência de morango, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: O valproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
O valproato de sódio também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.
Epilepsia
Crises Parciais Complexas (CPC)
A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.
Em um estudo multiclínico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1
Estudo de Terapia Adjuvante
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento de ADD-ON	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

*redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante.
Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.

Fls 9242
Proc. Nº 023/2023
hipolabor

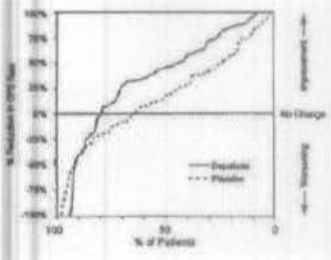


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

1) apresentaram duas ou mais CPCs por quarto semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e

2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2
Estudo Monoterápico
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

*Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no núvel em placebo no nível $p \leq 0,05$

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

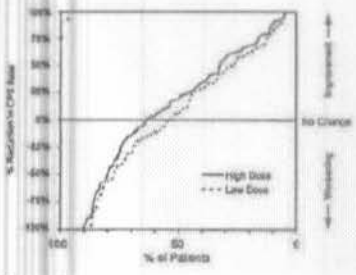


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor ≤75 x 109 plaquetas por litro.

Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à

Fls 9243
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

Farmacodinâmica

O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebroespinhal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária

O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m^2 e 11 L/1,73 m^2, respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m^2 e 92 L/1,73 m^2, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Fls 9244
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no *clearance* da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73m^2, respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL.

Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O valproato de sódio é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

O valproato de sódio é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o valproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O valproato de sódio é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato de sódio. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos "in vitro" que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas "in vitro" é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos.

Fls 9245
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.
Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:
Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento.
Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.
Sinais sugestivos: Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacioanadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.
Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de INN com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em

Fls 9246
Proc. Nº 023/2023
ASS

média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas ≤ 75 x 10^9 /L. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.
Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:
1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente.

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.
Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35 °C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (síndrome DRESS ou SHSD), também conhecido como reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorrenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Este medicamento contém:

Fls 9247
Proc. Nº 023/2023

• 2 g (40 g/ 100 mL) de sacarose a cada 5mL de xarope. Isso deve ser levando em conta para pacientes com diabetes mellitus. Pacientes com um problema hereditário raro de intolerância à frutose, má absorção de glicosegalactose ou insuficiência de isomaltase-sacarase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.
• propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).
• Sorbitol, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquioloalveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos "in vitro" (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético "in vivo" em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.
Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato.
Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Alteração da fertilidade e toxicidade no desenvolvimento: estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais em ratos (aproximadamente equivalente a ou maior do que a dose diária máxima em humanos na base de mg/m^2) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes a dose diária máxima em humanos na base de mg/m2).
Estudos de fertilidade de segmento em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m^2) durante 60 dias não afetaram a fertilidade.
Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatados em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição *in utero* a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observados na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.
O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.
Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio.
A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Cuidados e advertências para populações especiais:
Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.
Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.
Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados.

Fls 9248
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.
A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m2. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m2.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes:
o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:
• que as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
• o potencial de gravidez seja avaliada para todas as pacientes do sexo feminino;
• a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
• a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
• a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
• a paciente tenha entendido a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
• a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
• a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
• a paciente tenha recebido um guia do paciente.
Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.
Crianças e adolescentes do sexo feminino:
• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informa-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
• para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado.
Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente.
O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

Fls 9249
hipolabor
Ass

• Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.
Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.
Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Para tratamento de Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: tanto o valproato de sódio como monoterapia quanto administrado a outras terapias está frequentementeassociado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética que inclui valproato de sódio está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato de sódio monoterápico.
Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos
Más formações congênitas: Dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo que para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.
A exposição no útero ao valproato também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.
Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de sódio de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

Risco em neonatos:
- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.

Fls 9250
hipolabor 23/2023
Ass

- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com valproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

Atenção diabéticos: contém açúcar

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o valproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-Eácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de valproato de sódio foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o *clearance* do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas.

Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais.

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato de sódio. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de valproato de sódio (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato de sódio deve ser ajustada, quando necessário.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato de sódio com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

Fls 9251
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato de sódio desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato de sódio. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.

etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato de sódio (aumento de 165%).

Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato de sódio.

Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.

fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de valproato (250 mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

propofol: uma interação clinicamente significante entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: em experimentos "in vitro", a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemíaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

varfarina: em um estudo "in vitro", o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com valproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

Fls 9252
hipolabor
Proc. Nº 023/2023
Ass

quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.
clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando o valproato de sódio foi administrado concomitantemente com clozapina.
lítio: a coadministração de valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.
lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (500 mg , duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.
olanzapina: o valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.
rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-e monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: O valproato de sódio não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar valproato de sódio 50 mg/mL, xarope, em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar contendo 100 mL.
Características organolépticas: solução vermelha, límpida e odor característico.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 3. CONTRAINDICAÇÕES e 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

O valproato de sódio é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e / ou fenitoína podem ser afetadas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)
Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Fls 9253
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.
Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio 15 mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5 mL de xarope		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem
Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva.
A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥110 mcg/mL (mulheres) ou ≥135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
≥ 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 < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

9254
Fls
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
ASS

Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 3. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite do túbulointersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, rash cutâneo.
	Incomum	Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecido	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, Pallor, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12],menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de

Fls 9255
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass.

		aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.
2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.
4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
6 Reversíveis ou irreversíveis.
7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
9 Observada primariamente em crianças.
10 Reversíveis.
11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

Notificação de suspeitas de reações adversas
Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

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

10. SUPERDOSE

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.
A presença de teor de sódio nas formulações de valproato de sódio pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.
Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.
O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0142
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

Fls 9256
Proc. Nº 023/2023
hipolabor
Ass

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/02/2020.

Rev.05

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunt1)o**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
NA	NA	NA	02/06/2011	471761/11-9	Notificação de Alteração de texto de bula	02/06/2011	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
NA	NA	NA	16/01/2013	0034083/13-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2013	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
13/10/2014	0914540/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
21/09/2020	3212896/20-7	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Composição. - Apresentação.	VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos plástico âmbar de 100mL + 50 copos medida.
04/12/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos plástico âmbar de 100mL + 50 copos medida.

Fls 9257
Proc. Nº 02/12023
Ass

Fls 9258
Proc. Nº 023/2023
Ass

INSTRUÇÃO DE USO

1) **NOME COMERCIAL**
Abridor de Boca Abritec

2) **DESCRIÇÃO**
Os abridores de boca Abritec se encaixam perfeitamente entre a arcada superior e inferior do paciente, promovendo maior conforto ao manter a boca por mais tempo, facilitando o desempenho do trabalho do profissional.

3) **INDICAÇÃO DE USO**
Auxilia na abertura da boca do paciente durante os procedimentos odontológicos.

4) **APRESENTAÇÃO**
01 unidade adulto e 01 unidade infantil - Azul.
01 unidade adulto e 01 unidade infantil – Rosa

5) **COMPOSIÇÃO**
Silicone e pigmento atóxico.

6) **MODO DE USO**
Primeiramente realize o procedimento de esterilização do produto;
Coloque a peça entre os dentes de modo que o paciente morda a parte serrilhada;
Após o uso realize o processo de limpeza e esterilização;
Armazene dentro das embalagens para esterilização.

7) **PROCEDIMENTO DE LIMPEZA E ESTERILIZAÇÃO**
1. Após cada uso do produto, fazer a remoção da matéria orgânica em cubas ultrassônicas, utilizando sabão enzimático (mínimo 3 enzimas) em diluição recomendada pelo fabricante.
2. Enxaguar em água corrente e observar a presença de resíduos, repetir o processo ou fazer a remoção manual.
3. Após a limpeza, realize a esterilização em autoclave utilizando embalagens adequadas sob temperatura de 121º C (250º F) conforme as recomendações do fabricante do equipamento.

8) **ADVERTÊNCIA**
Utilização restrita de profissionais especializados em odontologia, conforme legislação local e com treinamento específico para a sua manipulação.
Seguir rigorosamente os procedimentos fornecidos no modo de uso.
Utilizar somente após a aplicação dos procedimentos de limpeza e esterilização.

9) **PRECAUÇÃO**
Não utilizar o produto após a validade dos ciclos permitidos.
Manter fora do alcance de crianças.

10) **CONTRAINDICAÇÃO**
Não utilizar em pacientes com sensibilidade ao silicone.

11) **EFEITO ADVERSO**
Não aplicável.

Fls 9259
Proc. Nº 023/2023
Ass.

REV. 04 – 25/09/2021

12) CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Armazenar nas embalagens para esterilização, à temperatura ambiente, ao abrigo da luz solar e da umidade. Temperatura: inferior a 30ºC e umidade inferior a 75 UR.

13) PRAZO DE VALIDADE

Indeterminado. Após aberto o produto possui validade de 50 ciclos de esterilização.

14) MODO DE DESCARTE

O produto deve ser descartado conforme a legislação vigente de seus país.

15) DIZERES LEGAIS

Maquira Indústria de Produtos Odontológico S.A.
End: Av. Melvin Jones 773 Pq. Industrial Bandeirantes
Maringá - Paraná - CEP: 87070-030

Responsável Técnico: Kellen Dib de Campos
CRF-PR 15.807
Reg. ANVISA: 80322400033

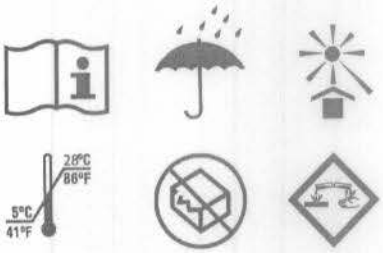
16) SIMBOLOGIA

	Consultar as informações de segurança, perigos e precauções. Consultar las informaciones de seguridad, peligros y precauciones. Consult the safety, danger and precautions information.
Manter seco Mantener seco Keep dry	Ler as instruções de uso Leer las instrucciones de uso Read the instructions of use
Manter ao abrigo do sol Mantener al abrigo del sol Keep sheltered from sunlight	121° C 250° F Produto autoclavável Producto autoclavable Autoclavable product

Fls 9260
Proc. Nº 023/2023
Ass

PERÍODO DE VALIDEZ: 24 meses. No use este producto después de la fecha de vencimiento o si el empaque está roto.

ELIMINACIÓN: Siga la legislación vigente para la eliminación de productos dentales.



Uso ***odontológico***
Odontologic *use*
Uso ***odontológico***

serviço de atendimento ao profissional
technical support
servicio post-venta al profesional
indusbello@indusbello.com.br
www.ib-indusbello.com.br

Indusbello Ind. e Com. de Prod. Méd. e Odont. Ltda.
CNPJ 74.017.708/0001-91
Aut. Func./MS 15341379-MW34
+55 (43) 3378-8300
R. Tereza de Souza, 171 | Pq. Ind. Kiugo Takata
CEP 86042-390 | Londrina-Paraná
Resp. Técnico: Willian Ramos - CRQ IX Região 09404121
Indústria Brasileira | Made in Brazil | Industria Brasileña

ANVISA: 80213429009
Rev. 00 - 02.12.2020 | Cód. 328628000004

INDUSBELLO
COMPANY

Condicionador Ácido Fosfórico 37%

37% Phosphoric Acid Conditioner
Acondicionador de Ácido Fosfórico 37%

Instruções de uso

INDICAÇÃO DE USO: Gel com ácido fosfórico à 37% utilizado para a preparação do tecido dental (dentina e esmalte) e adesão de materiais resinosos/restauradores. De uso exclusivo em consultório odontológico. Produto pronto para uso.

MODO DE USO: 1) Preparar a região que será condicionada com o produto (limpar e secar). | **2)** Aplicar o condicionador ácido na superfície por no mínimo 20 segundos (alguns produtos adesivos possuem o tempo de aplicação definidos pelo fabricante). | **3)** Após a aplicação, retirar o produto utilizando água. | **4)** Secar o local para iniciar o procedimento.

COMPOSIÇÃO: Ácido Fosfórico a 37%, Espessante, Corante, Estruturante e Água.

ADVERTÊNCIAS: Utilizar luvas e óculos de proteção durante a manipulação do produto. Evitar o contato com os tecidos moles, olhos e pele. Caso haja contato lavar imediatamente com água em abundância. Apenas para uso profissional. Manter longe do alcance de crianças.

PRECAUÇÕES: Produto fortemente ácido. Verifique se a ponteira de aplicação está desobstruída antes de iniciar a aplicação do produto. Evite manipular o produto muito próximo ao paciente. Suspender o uso em caso de reações alérgicas. Produto não injetável. Não reutilize a seringa.

ARMAZENAMENTO: Manter o produto em sua embalagem sempre fechada. Proteger da incidência da luz solar direta. Armazene o produto em

Fls 9261
Proc. Nº 023/2023
pharlab
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (15° a 30°C). Proteger da umidade.

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

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

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

Características organolépticas

O cloridrato de ciprofloxacino é um comprimido alongado (oblongo), de cor branca, com sulco central em uma das faces e 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

Modo de usar

Para uso oral.

Os comprimidos do cloridrato de ciprofloxacino 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) (veja o item **"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:

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

Fls 9262
Proc. Nº 023/2023
pharlab Ass

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:

Indicações	**Dose diária para adultos de ciprofloxacino (mg) via oral**
Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do microrganismo)	2 x 250 mg a 500 mg
Infecções do trato urinário: - Aguda, não complicada - Cistite em mulheres (antes da menopausa) - Complicada	1 a 2 x 250 mg dose única 250 mg 2 x 250 mg a 500 mg
Diarreia	1 a 2 x 500 mg
Gonorreia - extragenital - aguda, não complicada	dose única 250mg dose única 250mg
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 - Infecções recorrentes em fibrose cística - Infecções ósseas e das articulações - Septicemia - 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

pharlab Fls 9263 Proc. Nº 023/2023 Ass

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 (veja também o item **"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 do 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 do cloridrato de ciprofloxacino 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 250 mg).

Pacientes com insuficiência hepática

Não há necessidade de ajuste da 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Fls 9264
pharlab Nº 023/2023
Ass

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 cloridrato de ciprofloxacino 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, 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, 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:

pharlab
Fls 9265
Proc. Nº 025/2023
Ass

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:

Fls 9266
pharlab Proc. Nº 023/2023
Ass

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.
Frequências 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 (veja o item **"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 (veja o item **"Advertências e Precauções"**).

Fls 9267
pharlab Nº 023/2023
Ass

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.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0612

Farm. Resp.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG - 13.661

pharlab
Sua saúde é prioridade para nós.
PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC
0800 0373322
sac@pharlab.com.br

Preserve o Meio Ambiente

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

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2023	Não se aplica	**BULA VP:** QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMETO? **BULA VPS:** CONTRAINDICAÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg
4299267/22-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/06/2022	15//06/2022	**BULA VP** APRESENTAÇÕES **BULA VPS** APRESENTAÇÕES	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg
2470222/22-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2022	19/04/2022	**BULA VP:** QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS **BULA VPS:** POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg
1056691/21-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2021	18/03/2021	**BULA VP:** O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg

Fls 9268
Proc. Nº 0231/2023
Ass

				PODE ME CAUSAR? **BULA VPS:** CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS REAÇÕES ADVERSAS		
1275208/20-8	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2020	25/04/2020	**BULA VP:** DIZERES LEGAIS **BULA VPS:** APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg
0602909/19-4	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2019	10/07/2019	**BULA VP:** O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **BULA VPS:** ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg
0882062/18-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2018	10/09/2018	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a última atualização da bula padrão submetida em 01/09/2017.	VP / VPS	Comprimidos de 500 mg

Fls 9269
Proc. Nº 0232023
Ass

Fls 9270
Proc. Nº 023/2023
Ass

DICLOFENACO POTÁSSICO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido Revestido
50mg

Fls 9271
Proc. Nº 023/2023
Ass

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

diclofenaco potássico

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido revestido 50mg: Embalagem contendo 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

diclofenaco potássico.....50mg

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, álcool etílico, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca FD&C N° 06, corante óxido de ferro vermelho, hipromelose, macrogol e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **diclofenaco potássico** é indicado para o tratamento de curto prazo, das seguintes condições agudas:

- estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses;
- dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas;
- condições dolorosas e, ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, menstruação dolorosa primária ou inflamação dos anexos uterinos;
- síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- reumatismo não articular;
- como adjuvante no tratamento de processos infecciosos graves acompanhados de dor e inflamação em ouvido, nariz ou garganta, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isolada não é uma indicação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco potássico possui eficácia na redução das dores de crises e enxaqueca [1, 2, 3]. Doses únicas de 50 a 100mg de diclofenaco potássico aliviam enxaquecas e os efeitos do medicamento via oral podem ser observados após 90 minutos da ingestão[4,5].

Fls 9272
Proc. Nº 023/2023
Ass

Diclofenaco potássico em comprimidos de liberação imediata é indicado para tratamento de dor, quando um alívio rápido da dor é desejado. Observou-se a eficácia do diclofenaco de potássico em uma variedade de síndromes de dor, incluindo dores pós-operatórias (após cirurgias ginecológicas, orais ou ortopédicas), osteoartrite dos joelhos e dismenorreia primária. Modelos de dose simples para dor incluem dor de dente (pós-extração do dente) e pós-cirurgia ginecológica, com eficácia do diclofenaco de potássico de 50 e de 100mg comparados à aspirina 650mg, com uma duração prolongada de analgesia. Modelos de doses múltiplas para dor incluiu pós-cirurgia ortopédica e dismenorreia primária. A dose inicial recomendada para a fórmula da liberação imediata é 50mg via oral a cada 8 horas. Uma dose inicial de 100mg, seguida de 50mg a cada 8 horas, pode oferecer um alívio melhor para dores agudas recorrentes, como dismenorreia[6].

O diclofenaco tem efeito positivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidua[17]. Diversos estudos demonstraram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando foi administrado diclofenaco intramuscular, 75mg, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, via endovenosa, em infusão de 5mg/hora [8,9,10,11]. O diclofenaco é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória [12].

Três doses diárias de diclofenaco, 50mg, aliviaram as dores e outros sinais da inflamação de diversos tipos de injúrias teciduais quando comparadas ao placebo em um estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes[13].

Doses baixas de diclofenaco potássico (25mg) são melhores que placebo e semelhantes ao ibuprofeno no controle de febre, de 30 minutos a 6 horas após a administração, como observado em estudo multicêntrico, randomizado e duplocego com 356 pacientes[14]. Dores da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes[15] e em outro entre 124 pacientes tratados com doses de 25 mg a 75mg por dia de diclofenaco potássico, administrado em múltiplas doses [16].

Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), entre eles o diclofenaco, são efetivos no tratamento da cólica biliar[17, 18].

Referências bibliográficas

1.Bigail ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirão Preto., *Arq Neuropsiquiatr* 1999, 57 (3B): 813-9.

2.Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, Manzoni C, Granella F, Cortelli P, Pierangeli G et al. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and Safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatirptan and placebo. *Cephalalgia* 1999, 19(4): 232-40.

3. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003, 7(2): 155-62.

4. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13:117-123.

5. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999, 57(6): 991-1003.

6. Product Information: Cataflam(R), diclofenac. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, (PI revised 05/2000) reviewed 03/2001.

7. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003, 74 (2): 113-20.

8. Rhodes M, Conacher I, Morritt G et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoractomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 103:17-20.

Fls 9273
Proc. Nº 023/2023
Ass

9. Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992, 76:194-198.

10. Anderson SK, al Shaikh BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991, 19:535-538.

11. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al. Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985, 36:123-127.

12. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986, 80(suppl 4B): 64-69.

13. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al. Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995. 17: 30-37.

14. Greber W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003, 25(2): 444-58.

15. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blinde, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerabiblity of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003, 22(2): 127-35.

16. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12,5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo – controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003, 41(9): 375- 85.

17. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997, 113: 225-231.

18. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979, 1:584.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroidais derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (código ATC: M01A B05).

Mecanismo de ação

Este medicamento contém o sal diclofenaco potássico, um composto não esteroidal com acentuadas propriedades antirreumática, analgésica, anti-inflamatória e antipirética.

A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre.

O **diclofenaco potássico** possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e, ou inflamatórios agudos.

O diclofenaco potássico "*in vitro*", nas concentrações equivalentes àquelas alcançadas no homem, não suprime a biossíntese de proteoglicanos nas cartilagens.

Farmacodinâmica

O **diclofenaco potássico** exerce pronunciado efeito analgésico em estados dolorosos moderados ou graves. Na presença de inflamação, por exemplo, causada por trauma ou após intervenção cirúrgica, o **diclofenaco potássico** alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do

Fls 9274
Proc. Nº 025/2023
Ass

ferimento. Estudos clínicos, também revelaram que, na dismenorreia primária, a substância ativa é capaz de aliviar a dor e reduzir o grau do sangramento.

Farmacocinética

- Absorção

O diclofenaco é completamente absorvido a partir das drágeas de diclofenaco potássico. A absorção inicia-se imediatamente após a administração, equivale aos comprimidos gastrorresistentes de diclofenaco sódico quando administrados na mesma dose.

O pico médio da concentração plasmática de cerca de 3,8mcmol/L é atingido após 20 a 60 minutos após administração de um comprimido de 50mg. O alimento não influencia a quantidade de diclofenaco absorvida, embora o início e a taxa de absorção podem ser levemente retardadas nesta condição.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de "primeira passagem"), a área sob a curva de concentração (AUC) oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

- Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se à proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17L/kg. O diclofenaco penetra no fluído sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100ng/mL) no leite materno em uma lactante. A quantidade estimada ingerida por uma criança que consume leite materno é equivalente a uma dose de 0,03mg/kg/dia.

- Biotransformação/metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4',5-dihidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

- Eliminação

O *clearance* (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56mL/min (valor médio ± DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa.

Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretada como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

- Linearidade/não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente proporcional ao tamanho da dose.

Fls 9275
Proc. Nº 023/2023
Ass

- Populações especiais

Pacientes geriátricos: não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose-única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um *clearance* (depuração) de creatina < 10mL/min, os níveis plasmáticos de *steady-state* (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi-metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

Insuficiência hepática: em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que o diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão com animais, não houve nenhuma evidência de que diclofenaco possui potencial efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos). Exceto por efeitos fetais mínimos em doses maternais tóxicas. O desenvolvimento pré, perinatal e pós-natal da prole também não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação em coelhos, a implantação e placentação em ratos e levou ao fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternais tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e retardo do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e do parto, bem como a constrição do canal arterial no útero, são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide "Contraindicações" e "Gravidez e lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");
- No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez e lactação");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal (GFR < 15mL/min/1.73m^2);
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o **diclofenaco potássico** também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções").

Fls 9276
Proc. Nº 023/2023
Ass.

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal em pacientes recebendo **diclofenaco potássico**, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela quando prescrever **diclofenaco potássico** a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide "Reações adversas"). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar **diclofenaco potássico** (vide "Interações medicamentosas").

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou Doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide "Reações adversas").

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em doses elevadas e de longa duração, pode ser associado com um pequeno aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com **diclofenaco potássico** geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco para doença cardiovascular (ex., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* e tabagismo) devem ser tratados com **diclofenaco potássico** só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Fls 9277
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos arterotrombóticos sérios (ex., dor no peito, falta de ar, fraqueza, pronunciando as palavras), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos

O uso de **diclofenaco potássico** é recomendado somente para tratamento de curta duração. Porém, se o **diclofenaco potássico** for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos/asma induzida por analgésicos), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito **diclofenaco potássico** a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.

Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com o **diclofenaco potássico**, é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex. eosinofilia, *rash*), o **diclofenaco potássico** deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Deve-se ter cautela ao administrar **diclofenaco potássico** a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo **diclofenaco potássico** (vide "Reações adversas"). Os pacientes aparentemente têm maior risco para estas reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O **diclofenaco potássico** deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de *rash* cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Fls 9278
Proc. Nº 025/2023
Ass

Efeitos renais

Efeitos remais como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e àqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (vide "Contraindicações"). Nestes casos, ao utilizar **diclofenaco potássico** é recomendado o monitoramento da função renal como medida eventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

Interações com AINEs

O uso concomitante de **diclofenaco potássico** com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide "Interações medicamentosas").

Mascarando sinais de infecções

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

Pacientes idosos

Recomenda-se precaução por patologias associadas, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes

O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

Gravidez e lactação

- Mulheres em idade fértil

Não há dados que sugerem quaisquer recomendações para as mulheres em idade fértil.

- Gravidez

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. Desta forma, **diclofenaco potássico** não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o potencial benefício para mãe justifique o risco potencial para o feto. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, insuficiência renal fetal com oligodrâmios subsequentes e/ou fechamento prematuro do canal arterial (ver item "Contraindicações"). Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito prejudicial direto ou indireto na gravidez, no desenvolvimento embrionário/fetal, no nascimento ou no desenvolvimento pós-natal (ver item "Dados de segurança pré-clínicos").

No 1° e 2° trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3° trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

- Lactação

Fls 9279
Proc. Nº 023/2023
Ass

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, o **diclofenaco potássico** não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

- Fertilidade

Assim como outros AINEs, o uso de **diclofenaco potássico** pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de **diclofenaco potássico** deve ser considerada.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

O uso de **diclofenaco potássico** é improvável de afetar a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com o **diclofenaco potássico** e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco:

Interações observadas a serem consideradas

- inibidores da CYP2C9: Recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco juntamente com inibidores da CYP2C9 (como voriconazol), que poderia resultar em um significante aumento no pico de concentração plasmática e exposição ao diclofenaco.

- lítio: se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico.

- digoxina: se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica.

- diuréticos e agentes anti-hipertensivos: assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo.

Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide "Advertências e precauções").

- ciclosporina e tacrolimo: diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins causada pela ciclosporina e tacrolimo, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo.

- medicamentos conhecidos por causar hipercalemia: Tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem estar associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, o qual deve ser monitorado frequentemente (vide "Advertências e precauções").

- antibacterianos quinolônicos: houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

- outros AINEs e corticoides: a administração concomitante de diclofenaco e outros AINEs sistêmicos ou corticoides pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejáveis (vide "Advertências e precauções").

Fls 9280
Proc. Nº 023/2023
Ass

- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide "Advertências e precauções"). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes.
- **inibidores seletivos da recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo iclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrintestinal (vide "Advertências e precauções").
- **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes hipoglicemiantes orais sem influenciar seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante.

Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente.

- **fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína.
- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.
- **indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **diclofenaco potássico** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **diclofenaco potássico** apresenta-se na forma de comprimido revestido circular semiabaulado liso e coloração marrom avermelhado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide "Advertências e precauções").

Fls 9281
Proc. Nº 023/2023
Ass.

As drágeas devem ser ingeridas inteiras com um pouco de líquido, de preferência antes das refeições.

Posologia

População alvo geral: adultos

A dose inicial diária recomendada é de 100 a 150mg. Em casos mais leves, 75 a 100mg/dia são, em geral, suficientes. A dose total diária prescrita deve ser fracionada em duas ou três ingestões separadas, quando aplicável.

No tratamento da dismenorreia primária, a dose diária deve ser individualmente ajustada e é geralmente de 50 a 150mg. Uma dose inicial de 50mg é normalmente suficiente. Se necessário, uma dose inicial de 100mg pode ser prescrita com um máximo atingido de 200mg/dia no decorrer de vários ciclos menstruais. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)

O **diclofenaco potássico** não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 14 anos de idade. Para o tratamento de crianças e adolescentes menores de 14 anos de idade, poderiam ser utilizadas as gotas e a suspensão oral nestes pacientes. Para adolescentes de 14 anos ou mais, a dose diária de 75 a 100mg é, geralmente, suficiente. A dose diária máxima de 150mg não deve ser excedida. A dose total diária pode normalmente ser dividida em 2 ou 3 doses separadas, se aplicável.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Em geral, não é necessário ajuste da dose inicial para idosos. Entretanto, precaução é indicada por patologias associadas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide "Advertências e precauções").

- Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com **diclofenaco potássico** geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com **diclofenaco potássico** somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide "Advertências e precauções").

- Insuficiência renal

O **diclofenaco potássico** é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR < 15mL/min/1.73m^2) (vide "Contraindicações").

Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando **diclofenaco potássico** é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide "Advertências e precauções").

- Insuficiência hepática

O **diclofenaco potássico** é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide "Contraindicações"). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando **diclofenaco potássico** é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "Advertências e precauções").

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Fls 9282
Proc. Nº 0[illegible]023
Ass

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum: > 1/10

Comum: ≥ 1/100; < 1/10

Incomum: ≥ 1/1.000; < 1/100

Rara: ≥ 1/10.000; < 1/1.000

Muito rara: < 1/10.000

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com o diclofenaco de potássio e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Distúrbios do sangue e sistema linfático

Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

- Distúrbios do sistema imunológico

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).

Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos

Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura.

Rara: sonolência.

Muito rara: distúrbios da sensibilidade, parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- Distúrbios oculares

Muito rara: comprometimento da visão, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- Distúrbios cardíacos

Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.

Frequência desconhecida: síndrome de Kounis.

- Distúrbios vasculares

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

- Distúrbios do trato gastrintestinal

Fls 9283
Proc. Nº 023/2023
Ass.

Comum: epigastralgia, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite e irritação local.

Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, melena, úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

Comum: *rash.*

Rara: urticária.

Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein e prurido.

- Distúrbios urinários e renais

Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- Distúrbios gerais e no local da administração

Rara: edema.

* A frequência reflete os dados do tratamento a longo prazo com uma dose elevada (150mg por dia).

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos aterotrombóticos

Dados de meta-análise e farmacoepidemiológicos apontam em direção a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex., infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150mg por dia) e durante tratamento a longo prazo (vide "Advertências e precauções").

Efeitos visuais

Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão borrada ou diplopia, parecem ser efeitos da classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um mecanismo provável para os distúrbios visuais é a inibição da síntese das prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações da visão. Se estes sintomas ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

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

Fls 9284
Proc. Nº 023/2023
Ass

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há quadro clínico típico associado a superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar vômito, hemorragia gastrintestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

Tratamento

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como, hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrintestinal e depressão respiratória.

Medidas específicas tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação à proteínas e metabolismo extenso.

Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para desintoxicação do estômago (ex.: lavagem gástrica e vômito) após a ingestão de uma superdose potencialmente letal.

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0288

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

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

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

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/06/2019.



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/03/2020	---	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Versão Inicial	VPS	50MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20

Fls 9285
Proc. Nº 02[illegible]/2023
Ass

Fls 9286
Proc. Nº 023/2023
Ass

prati donaduzzi

Dipirona monoidratada

Prati-Donaduzzi

Comprimido

500 mg e 1 g

prati doraduzzi 9287
Proc. Nº 025/2023
Ass.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

dipirona monoidratada

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos.

Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 500 mg contém:

dipirona monoidratada.....500 mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, povidona, edetato dissódico e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 1 g contém:

dipirona monoidratada.....1 g

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, povidona, edetato dissódico e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ação antipirética e analgésica da dipirona oral foi avaliada em estudos clínicos duplo-cego. Em um estudo duplo-cego com pacientes com febre tifóide, 25 pacientes receberam 500 mg de dipirona VO e 28 receberam 500 mg de paracetamol VO. A temperatura retal e os registros de pulso foram monitorados a cada 30 minutos. Efeitos antipiréticos foram observados no grupo dipirona e paracetamol aos 30 e 60 minutos respectivamente. Foram calculadas a área sob a curva tempo-temperatura tanto para a dipirona (148 °C·h) quanto para o paracetamol (128 °C·h), a diferença entre as áreas foi significativamente maior para os pacientes que receberam dipirona. O total de antipirese nos dois grupos foi calculado pelos escores das somas de redução de temperatura até 6 horas após administração da medicação, que foi maior que 300 para os pacientes recebendo dipirona e menor que 300 para os pacientes que receberam paracetamol ($p < 0,05$) (Ajgaonkar VS, 1988).

A ação analgésica da dipirona oral *versus* placebo foi avaliada em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, envolvendo 73 pacientes com crise de enxaqueca com ou sem aura, selecionados para receber 1 g de dipirona via oral ou placebo. A intensidade da dor foi medida através da escala verbal de dor antes e 1, 2, 4 e 24 h após o tratamento. Melhora significativa da dor foi observada com dipirona, comparativamente ao placebo em todos os pontos medidos. As percentagens de "alívio da dor" obtidas 1, 2 e 4 horas após a ingestão oral de 1 g de dipirona variaram de 42% a 57,1% *versus* 19,6% a 28,6% para o placebo ($p < 0,001$). (Tulunay et al., 2004).

Doses orais únicas de dipirona 500 mg e 1 g *versus* ácido acetilsalicílico (AAS) 1 g foram comparadas em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo e comparador ativo, envolvendo 417 pacientes com cefaleia tensional episódica. O intervalo de tempo resultante da soma da média ponderada da diferença de intensidade da dor sobre ambos os episódios chegou a 12,20, 12,64, 10,56 e 8,10 para 500 mg e 1 g de dipirona, 1 g de AAS e placebo, respectivamente ($p < 0,0001$ para ambos os grupos dipirona e $p < 0,0150$ para AAS *versus* placebo). Observou-se uma tendência para início mais precoce de alívio da dor mais profunda com dipirona 500 mg e 1 g sobre 1 g de AAS. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados (Martínez-Martín et al., 2001).

Referências bibliográficas

Ajgaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. *Dipyrone versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever.* J Int Med Res. 1988 May-Jun; 16 (3): 225-30.

Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. *The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study.* Funct Neurol. 2004 Jul-Sep; 19 (3): 197-202. PubMed PMID: 15595715.

Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liaño H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. *Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate*

Fls 9288
Proc. Nº 023/2023
prati donaduzzi

episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. Cephalalgia. 2001 Jun; 21 (5): 604-10.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: a dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilizacão dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3.

Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Farmacocinética: a farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não-lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA. Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o *clearance* renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/min para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.

Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda: as doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica: as injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade: estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

Carcinogenicidade: estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva: estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado 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;

Fls 9289
Proc. Nº 0451/2023
prati donaduzzi

- 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 ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Agranulocitose: induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados à neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm^3) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

Reações cutâneas graves 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**).

Precauções

Reações anafiláticas/anafilactoides: em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide **CONTRAINDICAÇÕES**):
- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou benzoatos).

Antes da administração deste medicamento, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, este medicamento só deve ser administrado após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se este medicamento for administrado em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante a este medicamento.

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 deste medicamento 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.

Fls 9290
Proc. Nº 0[illegible]023
prati donaduzzi

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.
Este medicamento deve ser utilizado 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 por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imuno-alérgico.
Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

Gravidez

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses elevadas que foram maternalmente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso deste medicamento durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar este medicamento durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso deste medicamento durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
Este medicamento não deve ser utilizado 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 deste medicamento.

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.
Este medicamento não é recomendado para menores de 15 anos.
Outros grupos de risco: (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS**).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido.
Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras: a dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos. Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.
Valproato: a dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.
Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.